

**T.C.**  
**İSTANBULÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİN**  
**RETROSPEKTİF ÇALIŞMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SELEN BARAN ÖZMEN**

**TEZ YÖNETİCİSİ:**  
**PROF.DR.M.ALP ÖZKAN**

**İstanbul 2019**

## TEŞEKKÜR

*Gerek tez sürecimde gerek eğitim sürecimde, yardımlarını ve engin tecrübelerini esirgemeyen, büyük bir anlayış, sevgi ve saygı çerçevesinde birlikte çalıştığım sevgili hocam Prof. Dr. Alp Özkan'a,*

*Çocuk Hemotoloji & Onkoloji Bilim Dalı'nda eğitimimde ve kendimi yetiştirmemde öncülük etmiş olan sevgili hocalarım; Prof.Dr. Tiraje Celkan ve Prof. Dr. Hilmi Apak'a,*

*Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Arvas'a,*

*Manevi ve yol gösterici desteklerinden dolayı Çocuk Kardiyoloji hocalarıma,*

*İhtisas eğitimim sürecince beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım uzman ablalarım, abilerim ve tüm saygıdeğer hocalarıma,*

*Bütün problemlerimizin çözüm noktasında yardımcı olan sevgili kürsü sekreterlerimiz Türkan Ülkü, Sevim Yüce, Bircan Nembrut ve değerli abim Cemil Gül'e*

*Arşiv araştırmalarımnda yardımcı olan Çocuk Hematoloji & Onkolojisi ve Çocuk Cerrahi Bilim Dalı sekreterlerine,*

*Ve son olarak beni büyütüp bugünlere gelmemde en büyük rolü oynayan aileme, akademik anlamda kendimi yetiştirmemdeki en büyük destekçim kıymetli abim Eray Baran'a ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Özgür Özmen'e*

***sonsuz teşekkürlerimi sunarım...***

*Dr.Selen BARAN ÖZMEN*

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>x</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
2.1. Genetik ve Risk Faktörleri .....	5
2.2. Tümör Belirteçleri .....	5
2.3. Patoloji .....	7
2.3.1. Teratom.....	7
2.3.1.1. Matür teratom .....	8
2.3.1.2. İmmatür teratom .....	8
2.3.1.3. Malign teratom.....	8
2.3.2. Germinom.....	9
2.3.3. Embriyonal karsinom .....	9
2.3.4. Yolk sak tümörü (Endodermal sinüs tümörü): .....	9
2.3.5. Koriokarsinom.....	10
2.3.6. Gonadoblastom.....	10
2.3.7. Poliembriyoma .....	11
2.3.8. Malign miks germ hücreli tümör.....	11
2.3.9. Germ hücreli tümörlerle birlikte görülen patolojik bulgular .....	11
2.3.9.1. Gliomatozis peritonei.....	11
2.3.9.2. İntratubuler germ hücre neoplazisi .....	11
2.4. Klinik ve Tedavi.....	11
2.4.1. Gonadal germ hücreli tümörler .....	12
2.4.1.1. Over yerleşimli germ hücreli tümörler .....	12

2.4.1.2. Testis yerleşimli germ hücreli tümörler .....	15
2.4.2. Gonad dışı germ hücreli tümörler.....	19
2.4.2.1. Kranial yerleşimli germ hücreli tümörler .....	19
2.4.2.2. Mediasten yerleşimli germ hücreli tümörler.....	21
2.4.2.3. Sakrokoksiks/ presakral yerleşimli germ hücreli tümörler .....	22
2.4.2.4. Retroperitoneal yerleşimli germ hücreli tümörler .....	24
2.5. GHT’li Hastaların Klinik ve Laboratuar Olarak Değerlendirilmesinde Gerekli Olan Tetkikler .....	25
2.5.1. Öykü ve fizik muayene.....	25
2.5.2. Rutin tetkikler.....	25
2.5.3. Tümör belirteçleri.....	25
2.6. GHT’lerde Tedaviye Genel Bakış.....	26
2.7. Tedavi Sonrası İzlem.....	30
2.8. Nüks ve Dirençli GHT’ler.....	31
2.9. Prognoz .....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
4.1. Yaş ve Cinsiyet .....	34
4.2. Anatomik Lokalizasyon .....	38
4.2.1. Over germ hücre tümörleri .....	40
4.2.2. Testis germ hücre tümörleri.....	42
4.2.3. Ekstragonadal germ hücre tümörleri .....	43
4.3. Histopatolojik Dağılım.....	48
4.4. Başvuru Şikayetleri .....	52
4.5. Tümör Belirteç Yükseklikleri .....	54
4.6. Predispozan Faktörler.....	55
4.7. Evreleme ve Gradeleme .....	55
4.8. Tedavi.....	57
4.8.1. Cerrahi tedavi .....	57
4.8.2. Kemoterapi .....	58
4.8.3. Radyoterapi.....	60
4.9. Nüks .....	61
4.10. Sağkalım.....	63

<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>71</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>85</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>88</b>



# TABLolar LİSTESİ

## Sayfa No:

Tablo 1: Ablin ve Isaacs'ın germ hücreli tümör sınıflaması .....	2
Tablo 2: İnternational Working Klasifikasyonunun germ hücreli tümör sınıflaması.....	2
Tablo 3: Süt çocuklarında normal serum AFP düzeyleri.....	7
Tablo 4: Çocukluk çağı over GHT evrelemesi .....	14
Tablo 5: Çocukluk çağı testis GHT evrelemesi .....	17
Tablo 6: Çocukluk çağı gonad dışı GHT evrelemesi.....	19
Tablo 7: Pediatrik GHT'lerde standart tedavi rejimleri.....	28
Tablo 8: Pediatrik GHT'lerde risk grubu ve tedavi yaklaşımı.....	30
Tablo 9: Olguların cinsiyet dağılımı .....	34
Tablo 10: Hastaların tanı anı yaş ortalaması ve dağılımları .....	34
Tablo 11: Cinsiyet gruplarında tanı anı yaş ortalamaları ve dağılımları .....	35
Tablo 12: GHT'lerin erkeklerde ve kızlarda pik yaptığı yaşlar.....	36
Tablo 13: Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı .....	38
Tablo 14: Primer yerleşim yeri sayı ve yüzdeleri.....	38
Tablo 15: Olguların gonadal, ekstragonadal sayı ve yüzdeleri.....	39
Tablo 16: Yaş gruplarına ve cinsiyete göre gonadal, ekstragonadal dağılım .....	39
Tablo 17: Over GHT'lerinin tanı anı yaş, yerleşim ve histopatolojik dağılımları.....	40
Tablo 18: Over GHT'lerinin pik yaşı .....	41
Tablo 19: Over GHT'lerin tanı yaş gruplarında histopatolojik dağılımları.....	41
Tablo 20: Testis GHT'lerinin tanı anı yaş, yerleşim ve histopatolojik dağılımları .....	42
Tablo 21: Testis GHT'lerinin pik yaşı.....	42
Tablo 22: Testis GHT'lerinin tanı yaş gruplarında histopatolojik dağılımları .....	43
Tablo 23: Ekstragonadal GHT'lerinin tanı anı yaş ve yerleşim yeri dağılımı.....	43
Tablo 24: Ekstragonadal GHT'lerinin pik yaşı.....	44
Tablo 25: Ekstragonadal GHT'lerinin lokalizasyonlarına göre pik yaşları .....	44
Tablo 26: Ekstragonadal GHT'lerinin yerleşim yerlerine göre cinsiyet dağılımı .....	45
Tablo 27: Ekstragonadal GHT'lerin yerleşim yerlerine göre histopatolojik dağılımı ....	46
Tablo 28: Ekstragonadal GHT'lerin yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları .....	46
Tablo 29: Ekstragonadal GHT'lerin yaş gruplarında cinsiyete göre yerleşim yeri dağılımı .....	47
Tablo 30: İnttrakranial GHT'lerin yerleşim yerleri .....	47

Tablo 31: Primer tümör yerleşim bölgelerinin cinsiyette göre dağılımı.....	47
Tablo 32: Primer tümör yerleşim bölgelerinin yaş gruplarına göre dağılımı .....	48
Tablo 33: GHT'lerin genel histopatolojik dağılımları .....	48
Tablo 34: Miks GHT'lerin tedaviyi şekillendiren histopatolojik alt grupları.....	48
Tablo 35: Germinom alt grup değerlendirmesi.....	49
Tablo 36: Histopatolojilerde tanı yaşı ortalamaları ve dağılımı .....	49
Tablo 37: GHT'li hastaların histopatolojilerine göre cinsiyet dağılımı.....	50
Tablo 38: GHT'li hastaların histopatolojilerine göre anatomik dağılımları .....	50
Tablo 39: Histopatolojilerine göre erkeklerde GHT'lerin anatomik dağılımları.....	51
Tablo 40: Histopatolojilerine göre kızlarda GHT'lerin anatomik dağılımları.....	52
Tablo 41: Over GHT'lerinin başvuru şikayetleri.....	52
Tablo 42: Testis GHT'lerinin başvuru şikayetleri .....	53
Tablo 43: Ekstragonadal GHT'lerinin başvuru şikayetleri.....	53
Tablo 44: GHT'lerde tanı anı tümör belirteç yükseklikleri .....	54
Tablo 45: Histopatolojilerine göre tanı anı tümör belirteç yükseklikleri.....	54
Tablo 46: Predispozan faktörler.....	55
Tablo 47: GHT'lerde evrelendirmenin histopatolojik dağılımı .....	55
Tablo 48: İmmatür teratomlarda gradeleme .....	56
Tablo 49:GHT'lerde evrelendirmenin yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	56
Tablo 50: GHT'lerde cerrahi tedavi.....	57
Tablo 51: GHT'lerde yerleşim yerine göre cerrahi tedavi.....	57
Tablo 52: GHT'lerde kemoterapi alımı .....	58
Tablo 53: Kemoterapi alan/ almayan hastaların histopatolojik ve evre dağılımları .....	58
Tablo 54: Kemoterapi alan/almayan hastaların lokalizasyon dağılımları.....	59
Tablo 55: KT alan hastaların kür sayıları, KT şemaları, nüks sonrası KT şemaları.....	59
Tablo 56: Kemoterapi alan/ almayan hastaların cerrahi tedavileri .....	60
Tablo 57: GHT'lerde radyoterapi alımı .....	60
Tablo 58: Radyoterapi alan/ almayan hastaların histopatolojik ve evre dağılımları .....	60
Tablo 59: Radyoterapi alan/ almayan hastaların lokalizasyon dağılımları .....	61
Tablo 60: Radyoterapi alan/ almayan hastaların cerrahi tedavileri .....	61
Tablo 61: GHT'li hastalarda nüks .....	61
Tablo 62: Nüks olan hastalarda histopatolojik dağılımı .....	61
Tablo 63: Nüks olan hastalarda lokalizasyon dağılımı .....	62
Tablo 64: Nüks süresi, nüksün kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi ile ilişkisi.....	62

Tablo 65: GHT'li hastalarda genel sağkalım .....	63
Tablo 66: GHT'li hastalarda son durum değerlendirmesi .....	63
Tablo 67: GHT'li hastalarda olaysız sağkalım oranları .....	64
Tablo 68: GHT'li hastalarda gonadal, ekstragonadal olaysız sağkalım oranları .....	65
Tablo 69: Gonadal (over,testis)/ ekstragonadal GHT'lerde olaysız sağkalım oranları ..	66
Tablo 70: GHT'li hastalarda anatomik lokalizasyona göre olaysız sağkalım oranı .....	67
Tablo 71: GHT'li hastalarda histopatolojilerine göre olaysız sağkalım oranları.....	68
Tablo 72: GHT'li hastalarda kemoterapi alan/almayan olaysız sağkalım oranları.....	69
Tablo 73: GHT'li hastalarda cerrahi tedaviye göre olaysız sağkalım oranları .....	70
Tablo 74: Çocukluk çağı GHT'leri; genel klinik özellikler .....	74
Tablo 75: Çocukluk çağı gonadal GHT'leri; genel klinik özellikler .....	75
Tablo 76: Çocukluk çağı intrakranial/ kraniospinal GHT'leri; genel klinik özellikler ..	76
Tablo 77: Çocukluk çağı mediastinal GHT'leri; genel klinik özellikler .....	77
Tablo 78: Çocukluk çağı GHT'leri; serilerde evre dağılımı .....	80



## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No:

Şekil 1: GHT'lerin histogenezi .....	3
Şekil 2: Sakrokoksigeal GHT'lerde Altman ve ark. sınıflaması .....	23
Şekil 3: Olguların cinsiyet dağılımı .....	34
Şekil 4: Hastaların tanı anı yaş ortalaması ve dağılımları .....	35
Şekil 5: Cinsiyet gruplarında tanı anı yaş dağılımları.....	35
Şekil 6: GHT'lerin erkeklerde ve kızlarda pik yaptığı yaşlar .....	37
Şekil 7: Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.....	38
Şekil 8: Yaş gruplarına ve cinsiyete göre gonadal, ekstragonadal dağılım .....	40
Şekil 9: Ekstragonadal GHT'lerinin yerleşim yerlerine göre cinsiyet dağılımı .....	45
Şekil 10: Histopatolojilerde tanı yaşı ortalamaları ve dağılımı .....	49
Şekil 11: GHT'li hastalarda olaysız sağkalım grafiği.....	64
Şekil 12: GHT'li hastalarda gonadal, ekstragonadal olaysız sağkalım grafiği.....	65
Şekil 13: Gonadal (over,testis)/ ekstragonadal GHT'lerde olaysız sağkalım grafiği .....	66
Şekil 14: GHT'li hastalarda anatomik lokalizasyona göre olaysız sağkalım grafiği.....	67
Şekil 15: GHT'li hastalarda histopatolojilerine göre olaysız sağkalım grafiği .....	68
Şekil 16: GHT'li hastalarda kemoterapi alan/almayan olaysız sağkalım grafiği .....	69
Şekil 17: GHT'li hastalarda cerrahi tedaviye göre olaysız sağkalım grafiği .....	70

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AFP</b>	Alfa-Fetoprotein
<b>ALP</b>	Alkalen Fosfataz
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b><math>\beta</math>-HCG</b>	Beta- insan korionik gonadotropin
<b>CCG</b>	Children Cancer Group
<b>COG</b>	Children Oncology Group
<b>FDG PET</b>	Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi
<b>FSH</b>	Folikül Uyarıcı Hormon
<b>GHT</b>	Germ Hücreli Tümör
<b>ICCC</b>	International Children Cancer Classification
<b>JEB</b>	Karboplatin, Etoposid, Bleomisin
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>LDH</b>	Laktat Dehidrogenaz
<b>LH</b>	Lüteinize Edici Hormon
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PEB</b>	Sisplatin, Etoposid, Bleomisin
<b>PLAP</b>	Plasental Alkalen Fosfataz
<b>POG</b>	Pediatric Oncology Group
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>TSH</b>	Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>VAC</b>	Vinkristin, Aktinomisin D, Siklofosfamid

## ÖZET

Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri primordial germ hücrelerinden kaynaklanan nadir ve heterojen tümörlerdir. Çocukluk çağı malignitelerinin %2-3'ünü oluştururlar. Gonadal ve ekstragonadal yerleşim gösterebilen bu tümörlerde çocukluk çağında erişkin dönemden farklı olarak ekstragonadal yerleşim daha sık görülmektedir.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda 1997-2017 yılları arasında izlenen germ hücre tümürlü olguların klinik verileri, insidans ve sonuçlarını belirlemek amaçlandı. Germ hücre tümürlü 99 olgunun (67 kız, 32 erkek) epidemiyolojik verileri, tümörün primer yerleşim yeri, histopatolojisi, başvuru şikayetleri, tümör belirteç yükseklikleri, evrelemesi, tedavi yöntemleri, nüks ve sağkalım oranları retrospektif olarak değerlendirildi.

Olguların tanı anı yaş ortalaması  $5,9\pm 5,7$  yaş idi. Her iki cinsiyet için de iki pik yaş dönemi mevcuttu. 48 olgu gonadal, 51 olgu ekstragonadal yerleşimli idi. En sık yerleşim yeri over ve sakrokoksigeal bölge idi. En sık histopatolojik tip matür kistlik teratom ve yolk sak tümörü idi. 2 olguda uzak organ metastazı görüldü, 7 olgu nüks etti, 1 olgu eksitus oldu. 5 yıllık genel sağkalım oranı %98,9; olaysız sağkalım oranı %91,3 saptandı. Gonadal germ hücre tümürlü olguların olaysız sağkalım oranlarının ekstragonadal germ hücre tümürlü olgulara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Yeterli cerrahi tedavi ve kemoterapi ile metastatik hastalıkta bile çok iyi sonuçlar alındı. Germ hücre tümürlü olgularımızın özellikleri ve sağkalım oranları literatürdeki bulgularla uyumlu bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** germ hücreli tümör, gonadal, ekstragonadal, sağkalım oranları

## ABSTRACT

Germ cell tumors of childhood are rare and heterogeneous tumors originating from the primordial germ cells. They constitute 2-3% of childhood malignancies. In these tumors, which might show gonadal and extragonadal localization, extragonadal placement is more common in childhood than in adult period.

The aim of our research is to find out clinical datas of germ cell tumors incidence and results between the years 1997 & 2017 at Pediatric Oncology Department of İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty. The epidemiological data, primary localization, histopathology, complain applications, tumor marker heights, staging, treatment methods, recurrence and survival rates of 99 patients with germ cell tumor (67 female, 32 male), were retrospectively evaluated.

The average age of patients at diagnosis was  $5,9\pm 5,7$  years. There were two peak age periods for both sexes. 48 cases were gonadal and 51 cases were extragonadal. The most common location was the ovarian and sacrococcygeal region. The most common histopathological type was mature cystic teratoma and yolk sac tumor. 2 patients had distant organ metastasis, 7 cases relapsed and one patient died. 5-year overall survival rate was 98.9%; event-free survival rate was 91.3%. The event-free survival rates of patients with gonadal germ cell tumors were higher than those with extragonodal germ cell tumors. Good results were obtained even in metastatic disease with adequate surgical treatment and chemotherapy. The characteristics and survival rates of our patients with germ cell tumors were consistent with the findings in the literature.

**Key Words:** germ cell tumor, gonadal, extragonadal, survival rates

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Germ hücreli tümörler (GHT) nadir görülen, histopatolojisi ve yerleşim yerlerine göre farklı klinik bulgularla ortaya çıkan neoplazmlardır. Çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %2-3' ünü oluştururlar. İki pik yaş dönemi vardır; ilk pik 1-3 yaş arası 2. pik ise ergenlik döneminde görülmektedir. Gonadal ve ekstragonadal yerleşim gösterebilen bu tümörlerde çocukluk çağında erişkin dönemden farklı olarak ekstragonadal yerleşim daha sık görülmektedir.

GHT gonadların öncü hücreleri olan primordial germ hücrelerinden köken alırlar. Primordial germ hücreleri insan embriyosunda ilk olarak 4. haftada yolk sak endoderminden kaynaklanıp orta ve dorsal mezenter boyunca genital çukıntıya göç ederek gonadları oluştururlar. Primordial germ hücrelerinin göçü esnasında oluşabilecek bir hatanın neticesinde hücreler hedeflerine ulaşamaz, göç yolunda kalabilir veya farklı bir yöne göç edebilirler. Hedefine ulaşamayan veya anormal bölgelere göç eden öncü hücrelerden gonad dışı GHT'lerin (özellikle orta hatta ör. pineal bölge, mediasten, retroperitoneal, sakrokoksigeal bölge) oluştuğu ön görülmektedir(1). Bu hata sonucunda oluşan neoplastik hücrenin farklılaşma yönüne ve derecesine göre farklı GHT'ler oluşur. Farklılaşma göstermeyen primitif germ hücrelerinden germinomlar (seminom ve disgerminom), embriyonik farklılaşma gösteren hücrelerden embriyonal karsinom ve teratom, ekstraembriyonik farklılaşma gösteren hücrelerden ise koriokarsinom ve endodermal sinus tümörleri oluşmaktadır. GHT'lerin histogenezini gösteren şema şekil-1'de verilmiştir.

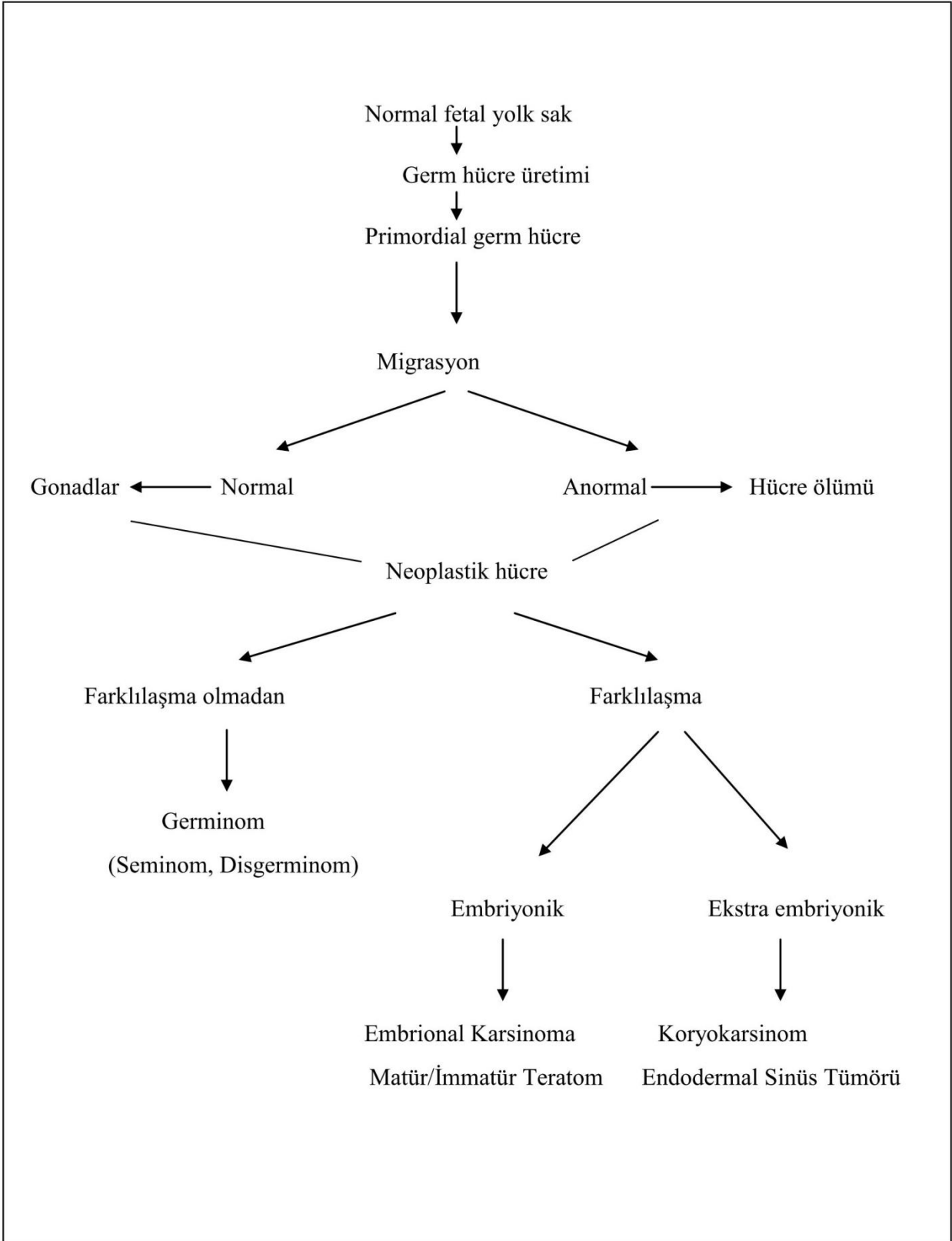
Çocukluk çağı GHT'leri için iki ayrı sınıflama bulunmaktadır. Ablin ve Isaacs'ın önerdiği sınıflama Tablo-1 de, İnternational Working Klasifikasyonuna göre olan sınıflama Tablo-2 de sunulmaktadır (2). Bu iki sınıflama arasındaki en önemli fark malign germ hücre bileşeni içeren teratomatöz tümörler öncesinde (Ablin ve Isaacs'ın önerdiği sınıflamada) malign teratom olarak adlandırılıyorken artık bu tümörler miks germ hücreli tümörler olarak adlandırılmakta olup; malign teratomlar teratomatöz tümörlerin germ hücreli olmayan başka bir malign bileşen ile beraberliği olarak tanımlanmaktadır.

**Tablo 1:** Ablin ve Isaacs'ın germ hücreli tümör sınıflaması

1-Teratom a.Matür b.İmmatür c.Malign germ hücreli bileşen içeren
2-Germinom Seminom-Disgerminom
3-Embriyonal Karsinom
4-Endodemal Sinus Tm (Yolk Sak Tm)
5-Koriokarsinom
6-Gonadoblastom
7-Poliembriyoma

**Tablo 2:** İnternational Working Klasifikasyonunun germ hücreli tümör sınıflaması

1-Germinom a-İnvaziv(Disgerminom- Germinom) b-invaziv olmayan (İnatübüler germ hücreli neoplazi)
2-Teratom a-Matür b-İmmatür c-Malign Teratom (Germ hücreli olmayan bir malign bileşeni olan)
3-Embriyonal Karsinom
4-Endodermal Sinus Tm (Yolk Sak Tm)
5-Koriokarsinom
6-Gonadoblastom
7-Miks Malign Germ Hücreli Tm (birden fazla malign germ hücre bileşeni içeren)



**Şekil 1:** GHT'lerin histogenezi (10)

Germinomlar farklılaşma yeteneklerini kaybetmiş primitif GHT'lerdir. Embriyonal karsinom neoplastik hücrenin embriyonik yönde farklılaşması ile oluşmaktadır. Teratomlar en sık görülen çocukluk çağı GHT'leridir, üç germ yaprağını da içermektedir, matür, immatür, malign teratom olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Matür teratomlar iyi diferansiye dokulardan oluşur, içerisinde immatür doku bulunduran teratomlar immatür teratom olarak adlandırılır, immatür teratomlar bir kesitte görülen primitif nöroepitel içeren küçük büyütme alanı sayısına göre grade 1-3 arasında derecelendirilmektedir. Koriokarsinom ve endodermal sinus tümörleri ileri derecede malign iyi diferansiye tümörlerdir (3,4).

Hastalığın tanımlanmasında detaylı öykü ve fizik muayene, tam kan sayımı ve gerekli biyokimyasal parametreler, tanısal görüntüleme yöntemleri dışında bir takım tümör belirteçleri (AFP,  $\beta$ -HCG, LDH vb.) kullanılmaktadır. Tedavi ise multidisipliner olup; cerrahi, kemoterapi (KT) (adjuvan/ neoadjuvan) ve radyoterapi (RT) hastalığın risk gruplarına, evresine, yerleşim yerine ve histopatolojik sınıflamasına göre uygulanabilmektedir. GHT'lerde bleomisin, etoposid, karboplatin, sisplatin, vinblastin gibi kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır.

Pediyatrik Onkoloji Grubu (POG) 'nun güncel tedavi protokolü risk tabanlıdır. Evre I testis ve over tümörleri ve tüm immatür teratomlarda %95-100 sağkalım oranıyla yalnızca cerrahi, evre IV over dışındaki tüm diğer gonadal tümörler ve evre I-II gonad dışı tümörler için %90-100 sağkalım oranıyla cerrahi ve KT, yüksek risk (evre III-IV) gonad dışı ve evre IV over tümörleri için, yerleşim ve evresine göre değişen %75-90 sağkalım oranıyla cerrahi ve geniş KT uygulanmaktadır (5).

Bu çalışma ile; 1997-2017 yılları arasında merkezimizde tanı almış ve takip edilmiş olan GHT'li hastaların kayıtlarını geriye dönük olarak inceleyerek hastalığın klinikopatolojik verilerini ortaya koymak, uygulanan tedavi yöntemlerini ve kemoterapi protokollerini değerlendirmek, yaşam oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Genetik ve Risk Faktörleri

Cinsiyet gelişim kusuru olan kişilerin (örn; 45 XO mozaizm, 5 alfa redüktaz eksikliği, androjen cevapsızlığı vb) gonadlarında gonadoblastom gelişme riski artmıştır. Gonadoblastom; disgerminom, yolk sak tümörü, immatür teratom ya da koriokarsinoma dönüşme yeteneği olan in situ germ hücreli bir tümördür (6). Gonadal disgenezilerde de %10-%50 oranında gonadoblastom ve disgerminom gelişme riski mevcuttur (1). Bu nedenle bu hastalarda profilaktik gonadektomi önerilmektedir, ayrıca gonadoblastom ve disgerminom tanısı alan hastaların gonadal disgenezi yönünden de araştırılması gerekmektedir. Klinefelter sendromlu olgularda (47 XXY) ise ekstragonadal germ hücreli tümör gelişme riski artmış olarak saptanmıştır (7).

İnmemiş testisli olgularda testis kanseri riski artmıştır. Bu oran karın içi yerleşimli testislerde daha da fazladır. Tüm erkeklerde inmemiş testis oranı %0.4 iken, testis kanserli olgularda oran %3.5-12 olarak saptanmıştır. Orşiopeksinin testis kanseri riskine etkisi ise tam olarak bilinmemektedir. İlginç olarak inmemiş testisli olguların %20'sinde tümör karşı taraf testiste görülmektedir (5,8).

Erişkin malign GHT'lerinde yapılan genetik incelemelerde bu hastalarda büyük oranda 12 p izokromozomu gösterilmekle beraber çocukluk çağında bu konudaki incelemeler sınırlı sayıdadır. Az sayıda pediatrik hastada karyotip analizi yapılmış ve çok az sayıda hastada 12 p izokromozomu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda 1. Kromozomun kısa kolu ile 6. Kromozomun uzun kolunda delesyonlar gösterilmiş olup bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (9).

### 2.2. Tümör Belirteçleri

Çocukluk çağı GHT'lerinin belli histolojik varyantları alfa-fetoprotein (AFP) veya human korionik gonadotropin (HCG) gibi tümör belirteçleri salgırlar. Bu belirteçler kanda ya da doku kesitlerinin immunohistokimyasal boyanmasında belirlenebilirler, hastalığın tanısında ve takibinde önemli yere sahiptirler. Tanı anında

seviyeleri belirlenmelidir. Tedavi sonrası normal düzeylere dönmeyen bu belirteçler rezidüel hastalık, progresif hastalık ya da rekürrens belirtisi olabileceği gibi kemoterapi sonrası tümör yıkımını takiben de bu belirteçler ani yükselmeler gösterebilir.

AFP; insan fetusunun esas serum proteindir. Embriyonik karaciğer, yolk sak ve daha az miktarda da gastrointestinal traktta üretilirler. AFP sentezi doğum sonrası hemen kesilmez ve yaşamın ilk aylarında yarılanma ömrü değişkenlik gösterir; doğum ile 2 hafta arası 5.5 gün, 2 hafta ile 2 ay arası 11 gün, 2 ay ile 4 ay arası 33 gün iken 8 aydan sonra yarılanma ömrü 5 gündür (10). Sağlıklı süt çocuklarında AFP düzeyleri 9. aya kadar fizyolojik olarak yüksek seyreder 9. ayda artık normal seviyelere ulaşır. Süt çocuklarında normal serum AFP düzeyleri ve standart sapmaları tablo-3 de gösterilmiştir (10). Yüksek serum AFP seviyeleri GHT'lerden özellikle endodermal sinus tümörü ve embriyonal karsinomda görülmektedir. Ayrıca viral hepatit, kolestaz, siroz, hepatoblastom, hepatosellüler karsinom, gastrointestinal sistem kanserleri, akciğer kanseri gibi durumlarda da serum AFP düzeylerinde artış görülebileceği unutulmamalıdır (3).

HCG; alfa ve beta subunitlerinden oluşan bir glikoproteindir. Plesentadaki sinsityotrofoblastlardan sentezlenir. Normal serum  $\beta$ -HCG seviyesi 5 mIU/ml den azdır ve yarılanma ömrü 16-24 saattir (4,10). Yüksek serum  $\beta$ -HCG seviyeleri sinsityotrofoblast içeren GHT varlığını düşündürmelidir (özellikle koriokarsinom, bazen de embriyonal karsinom ve germinomlarda). Ayrıca multiple myelom, gastrointestinal kanserler, akciğer kanseri gibi malignensilerde ya da gonadektomi sonrası sekonder hipogonadizmde artan LH seviyelerinin çapraz reaksiyonu ile de serum  $\beta$ -HCG seviyelerinde artış görülebilmektedir (11).

Serum laktat dehidrogenaz (LDH); glikolitik bir enzimdir. GHT'ler için özgün değildir. Tümör yıkımı ya da progresyonu ile korelasyon gösterebilir. Disgerminomlu hastalarda LDH izoenzim 1 ile tümör kitlesi arasında korelasyonu gösteren çalışmalar mevcut olup bu durumun cerrahi tedavinin yönlendirilmesinde yol gösterebileceği düşünülmektedir (12).

**Tablo 3:** Süt çocuklarında normal serum AFP düzeyleri (10)

Yaş	Orta	SD (ng/ml)
Prematür	134,734	± 41,444
Yenidoğan	48,406	± 34,718
Yenidoğan–2 hf	33,113	± 32,503
2 hf–1 ay	9,452	± 12,610
2 ay	323	± 278
3 ay	88	± 87
4 ay	74	± 56
5 ay	46.5	± 19
6 ay	12.5	± 9.8
7 ay	9.7	± 7.1
8 ay	8.5	± 5.5

\*SD: Standart deviasyon

Plasental alkalın fosfataz (PLAP); alkalın fosfatazın bir fetal izoenzimidir ve bazı GHT'lerde immünohistokimyasal kesitlerde boyanma ile belirlenebilir. Çocukluk çağı GHT'lerinde boyanma daha az sıklıkta iken erişkin dönemde seminomlu hastalarda büyük oranda pozitif saptanmaktadır.

## 2.3. Patoloji

### 2.3.1. Teratom

Teratomlar çocukluk çağının en sık görülen GHT'leridir. Her üç germ yaprağını da içerirler (endoderm, ektoderm, mezoderm). Tümör dokusunda cilt ve ekleri, beyin, kıkırdak, kemik, yağ dokusu, diş, intestinal epitel gibi farklı yapılar izlenebilir, bazı dokular ise belli bölgelere özgün olabilir. Örneğin pankreatik dokular mediastinal teratomlarda sık görülürken diğer bölge teratomlarında oldukça nadirdir (1,13). Makroskopik olarak kistik ve solid alanlar içerebilirler. Gonadal teratomlar kapsüllüdür; ancak gonad dışı teratomlarda belirgin bir kapsül mevcut değildir, bu sebeple sakrokoksigeal bölge teratomlarında rekürrensi önlemek amaçlı koksiksin de

çıkarılması önerilmektedir (14). İçerdikleri doku gruplarına göre matür, immatür ve malign teratom olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır.

### **2.3.1.1. Matür teratom**

Teratomlar içerisinde en sık görülen alt gruptur. Benign ve iyi diferansiye bir tümördür. Tamamen matür doku içerirler, immatür doku ya da malign eleman içermezler. Farklı doku grupları içerebilir hatta bazı aktif biyolojik bileşenlere sahip olup insülin, büyüme hormonu gibi hormonlar salgılayabilirler (15). En sık sakrokoksigeal bölge ve overde yerleşim gösterirler.

### **2.3.1.2. İmmatür teratom**

Yerleşim yerleri ve makroskopik olarak matür teratomlar ile benzerlik gösterirler. Matür dokularla beraber immatür nöroepitelyal doku da ihtiva eden teratomlar immatür teratom olarak isimlendirilirler. Bir kesitte görülen primitif nöroepitel içeren küçük büyütme alanı sayısına göre grade 1-3 arasında derecelendirilmektedir.

\*Grade 1: Küçük büyütmede (\*40) en fazla 1 alanda immatür eleman veya nöroepitel saptanması.

\*Grade 2: Küçük büyütmede 2-3 alanda immatür eleman veya nöroepitel saptanması.

\*Grade 3: Küçük büyütmede 4 veya daha fazla alanda immatür eleman veya nöroepitel saptanmasıdır.

Bu gradelemenin özellikle over teratomlarında prognostik önemi vardır. Over teratomlarında peritonda ve/veya lenf nodlarında matür glial implantlar bulunabilmektedir, bu durum 'gliomatozis peritonei' olarak adlandırılır ve tümörün evre ve prognozuna etkisi yoktur.

### **2.3.1.3. Malign teratom**

Germ hücre dışı malign bileşen (örn: sarkom) içeren teratomlara malign teratom adı verilir. Eskiden malign teratom diğer malign germ hücre elemanlarını içeren teratomlar olarak adlandırılırken International Working sınıflamasında bu grup tümörler

artık miks GHT'ler olarak adlandırılmaktadır. Tedavi cerrahi eksizyon ve malign bileşene uygun gerekli tedavidir (3).

### **2.3.2. Germinom**

Farklılaşmamış germ hücrelerinden gelişen, embriyonal ve ekstraembriyonal dokulara farklılaşma yeteneği olmayan bir germ hücre tümörüdür. Overde olduğunda disgerminom, testiste olduğunda seminom, ekstraponadal bölgelerde olduğunda germinom olarak adlandırılırlar. Çocukluk çağında esas olarak adolesan kızlarda overde, adolesan erkeklerde intrakranial bölgede saf şekilde bulunurlar. İnmemiş testis ve disgenetik gonaddan gelişen en sık malign germ hücre tümörüdür.

Germinom kapsüllü bir tümördür. Mikroskopik olarak fibröz doku bantları ile ayrılmış kümeler halinde tümör hücreleri ve lenfositlerden oluşur. Dev hücrelerden oluşan granülomlar görülebilir. İmmunohistokimyasal olarak germinom hücreleri PLAP ve c-kit ile kuvvetle boyanırlar. Nadiren germinomlarda sinsityotrofoblastlar bulunabilir ve  $\beta$ -HCG ile boyanabilirler. Sinsityotrofoblastların bulunması prognozu değiştirmezken; nadiren tümörde sitotrofoblastların bulunduğu embriyonal karsinom adacıklarına rastlanabilir. Bu durumda prognoz daha kötüdür (1,14).

### **2.3.3. Embriyonal karsinom**

Çocukluk çağında nadiren saf formda görülen embriyonal karsinom genellikle miks GHT'nin komponenti olarak izlenir (16). Saf embriyonal karsinom genç erişkinlerin testisinde en sık görülen GHT'lere dendir. Histolojik özelliklerine göre erişkin ve infantil tip olarak ikiye ayrılırlar. İnfantil tip yolk sak dan gelişen bir tümördür. Mikroskopik olarak vakuollü, pembe, zengin sitoplazmalı tübüller ve papiller yapılardan oluşur, değişik miktarda santral nekroz izlenebilir. Embriyonal karsinomlar yolk sak için tipik olan eozinofilik hyalin globulleri içermemesi ve AFP daha düşük oranda boyanması ile yolk sak tümörlerinden ayrılırlar. Diğer GHT'lerden farklı olarak CD30 ile pozitif boyanırlar.  $\beta$ -HCG ve PLAP yüksekliği de saptanabilir (1,3).

### **2.3.4. Yolk sak tümörü (Endodermal sinüs tümörü):**

Çocukluk çağının en sık görülen malign GHT'sidir. Gonadal ya da ekstraponadal yerleşim gösterebilirler. Adolesanlarda ekstraponadal yerleşimde nadiren

saf olarak bulunurlar, genellikle miks GHT'nin komponenti olarak görülürler. Çocukluk çağında testiküler yerleşimli en sık görülen malign GHT'dir. Mikroskopik olarak değişkenlik gösterebilirler. Hücreler küçük, soluk, az stoplazmalı, yuvarlak ya da oval veya şeffaf veziküler nükleuslu, belirsiz nukleoluslu olabilirler (3). Dört patolojik tipi vardır; çocuklarda en sık görülen tipler psödopapiller ve retiküler (mikrokistik) tiptir. Her iki tipte de santral yerleşimli küçük kan damarları ve onu çevreleyen iki sıra tümör hücrelerinden oluşan 'Schiller-Duval' cisimcikleri mevcuttur. Mikrokistik paternde sıklıkla eozinofilik globüller ve AFP ya da  $\alpha$ 1-antitripsin ile yama tarzında boyanmalar bulunur. Solid patern genellikle fokal olarak bulunur ve embriyonal karsinomu andırır. Dördüncü patern ise poliveziküler vitellin paternidir; tek sıra malign hücrelerle çevrili küçük, boş kistik yapılarla karakterizedir (1,17,18).

Hastaların çoğunda AFP düzeyi yüksektir; ancak AFP seviyesi ile prognoz arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

### **2.3.5. Koriokarsinom**

Çocukluk çağında saf olarak bulunması nadir olup genellikle miks GHT komponenti olarak bulunmaktadır. Erken dönemde uzak metastaz yapabilen agresif malign seyirli bir tümördür. Yenidoğan döneminde saptanan koriokarsinomlar büyük oranda maternal veya plental trofoblastik primer tümörün metastazına bağlıdır. Mikroskopik olarak sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastik hücrelerin görülmesi tanının konması için gereklidir. Sinsityotrofoblastik elemanlar  $\beta$ -HCG pozitif boyanırlar (1,3).

### **2.3.6. Gonadoblastom**

Yirmi yaş altında disgenetik gonadı olan hastalarda görülen nadir, intratubuler bir neoplazmdir. Bening bir tümördür ancak diğer germ hücre tümörlerine özellikle de disgerminoma dönüşme yeteneği mevcuttur. Hastaların karyotipi genellikle 46 XY (erkek psödohermafroditizm, kız fenotipinde) ya da 45 XO'dır (mozaik). Bu tümör genellikle disgenetik gonadlarda cerrahi sırasında rastlantısal olarak bulunur. XY karyotipi ve disgenetik gonadı olan hastalarda profilaktik gonadektomi önerilmektedir. Mikroskopik olarak germ hücreleri ve seks kord hücrelerinde proliferasyon izlenir, multifokal kalsifikasyonlar sıktır, PLAP pozitif boyanır (3,19).

### **2.3.7. Poliembriyoma**

Nadir görülen, agresif seyirli malign bir GHT'dir. Genellikle over ve mediastende yerleşim gösterirler. Mikroskopik olarak 15-16 günlük embriyolara benzeyen primitif embriyonik doku ile embriyo benzeri yapılardan oluşmaktadır. Üç germ hücre tabakası, amniyotik kavite, yolk sak ve ekstraembriyonik trofoblastları seçilebilir ayrıca immatür teratom, embriyonal karsinom, yolk sak tümörü gibi farklı germ hücre malignitelerini de içerebilirler (3,14).

### **2.3.8. Malign miks germ hücreli tümör**

Birden fazla benign veya malign GHT dokusu bulunduran neoplazmlardır. İçerdiği komponentlere bağlı olarak AFP,  $\beta$ -HCG, PLAP pozitif boyanabilirler. En hakim veya en malign komponente göre isimlendirilip tedavi edilirler.

### **2.3.9. Germ hücreli tümörlerle birlikte görülen patolojik bulgular**

#### **2.3.9.1. Gliomatozis peritonei**

Over teratomlarında sıklıkla periton ve/veya lenf bezlerinde implante matür glial doku gözlenir (20). Baş boyun teratomlarında da servikal lenf bezlerinde matür glial dokular tanımlanmıştır (21). Bu durum gliomatozis peritonei olarak adlandırılır ve tümör evresini ve prognozunu etkilemez.

#### **2.3.9.2. İntratubuler germ hücre neoplazisi**

Adolesan ve erişkinlerde testisin malign GHT'lerine bitişik seminifer tübüllerde bol şeffaf stoplazmalı, belirgin nükleoluslu çok sayıda büyük atipik germ hücreleri bulunabilir. Bu hücreler PLAP ve c-kit ile boyanma gösterirler. Bir in situ neoplaziye işaret ederler, intratubuler germ hücre neoplazisi olarak adlandırılırlar ve malign potansiyel ile ilişkilendirilebilirler (3,22).

## **2.4. Klinik ve Tedavi**

Hastaların kliniği tümörün histopatolojisi ile beraber lokalizasyon ve evresine göre de değişebilmektedir. Çocukluk çağı GHT'leri en sık sakrokoksigeal bölgede yerleşim göstermektedir, ikinci sıklıkla overde, sonrasında testis, mediasten, intrakranial, retroperitoneal, batın içi ve diğer gonad dışı bölgelerde yerleşim

gösterebilmektedirler. Hastaların yaş dağılımı tümörün histopatolojisine göre farklılık göstermektedir. GHT'ler en sık lenf nodları (bölgesel, paraaortik, prerenal, supradiafragmatik), peritoneal yüzey olmak üzere akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği ve santral sinir sistemine metastaz yapabilirler. Tedavi ise histopatolojik alt tipe, evre ve yerleşim yerine göre düzenlenmektedir.

#### **2.4.1. Gonadal germ hücreli tümörler**

##### **2.4.1.1. Over yerleşimli germ hücreli tümörler**

Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1 i overlerde yerleşim göstermektedir (23). Over yerleşimli tümörlerin ise 2/3 ünü GHT'ler oluşturmaktadır, geri kalanları stromal ve epitelyal kökenli tümörlerdir. Over GHT'lerinin yaklaşık yarısı benigndir. GHT'lerin çocukluk çağıda sakrokoksigeal bölgeden sonraki en sık görüldüğü ikinci bölge overlerdir ve overde en sık görülen GHT'ler ise teratomlardır. Teratomlar çocukluk çağı over kitlelerinin yaklaşık yarısını oluştururlar ve bunların  $\frac{3}{4}$  ü matür,  $\frac{1}{4}$  ü immatür teratomlardır. Benign tümörlerdir. Teratomlardan sonra sıklık sırasına göre disgerminom, yolk sak tümörü, miks GHT, embriyonal karsinom, koriokarsinomlar görülmektedir. Teratomların %10 u, disgerminomların %15-20 si bilateraldir. Disgerminomlar normal genotipe sahip kadınlarda olabileceği gibi disgenetik gonadlarda da görülebilir Çizgi gonad ve Y kromozomu taşıyan fenotipik olarak kız olgularda bilateral disgerminom gelişimi daha sıktır (3,24). Embriyonal karsinom en az diferansiye GHT olup puberte prekoks ve vajinal kanama bulguları ile gelebilir ve  $\beta$ -HCG %50-60 olguda pozitifdir (3,10). Koriokarsinom overde nadir görülen bir GHT olup anormal germ hücre diferansiyasyonu ile gelişebileceği gibi gebelikle birlikte de görülebilir,  $\beta$ -HCG büyük oranda pozitifdir (3). Miks GHT'ler ise tüm malign GHT'lerinin %8'ini oluşturmaktadır, içerdikleri en malign bileşene göre klinik ve tedavi şekillenir.

Overin GHT'lerinin sıklığı yaşla birlikte artarak 15-19 yaş arasında pik yapmaktadır (3). Median yaş tümörün histopatolojisine göre değişkenlik göstermektedir. Disgerminomlar için 16 yaş, yolk sak tümörü için 18 yaş, teratomlar için 10-15 yaş, embriyonal karsinom için 14 yaş, miks GHT'ler için 16 yaş ve gonadoblastom için 8-10 yaş olarak bildirilmiştir (24,25).



Hastalar genellikle karın ağrısı ya da kitle ile başvururlar. Kitle semptomsuz olabileceği gibi barsaklara ya da mesaneye bası ile gastrointestinal veya üriner semptomlara sebep olabilir. Ağrı genellikle kronik olmakla beraber akut batın tablosunda da olabilir ve bunların çoğu over tosiyonu ile birlikte. Karın ağrısı ve kitle dışında ateş, amenore, vajinal kanama, kabızlık, idrar kaçırma gibi şikayetler de başvuru şikayetleri olabilir. Puberte prekoks genelde stromal tümörlere eşlik etmekte beraber bazı over malign GHT'lerinde de bildirilmiştir (24,25). Fizik muayenede sıklıkla batın içi kitle palpe edilir. Kistik ve solid lezyonların değerlendirilmesinde ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG). Basit over kistleri benign olup sıkça görülmektedir ve USG ile takip edilmelidir. Ultrasonografide solid bileşen mevcut ise bilgisayarlı tomografi (BT) ile kitle ve retroperitoneal lenf bezleri de değerlendirilmelidir. Kitle overde ise AFP ve  $\beta$ -HCG seviyeleri bakılmalıdır. Overin GHT'leri sıklıkla bölgesel lenf nodlarına ve peritoneal yüzeylere yayılım göstermekle birlikte akciğere ve kemiğe metastaz olasılığı da göz önüne alınarak toraks BT ve  $^{99m}Tc$ -perteknetat sintigrafisi ile akciğer ve kemik de detaylı incelenmelidir (3,26).

Çocukluk çağıda over tümörleri için standart cerrahi yaklaşım erişkin epitelyal over tümörleri için yapılan cerrahi yaklaşımdan geliştirilmiştir. Erişkin epitelyal over tümörleri intraperitoneal olarak yayılırken, pediatrik over GHT'leri ise daha sık olarak retroperitondaki lenf bezlerine yayılmaktadır. Bu nedenle bu cerrahi yaklaşımın uygulanmasının nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber halen standart olarak kullanılmaktadır. Bu cerrahi yaklaşım;

- \* Asit veya peritoneal yıkama sıvısının alınması
- \* Periton yüzeyi ile karaciğerin incelenmesi ve şüpheli lezyonların çıkarılması
- \* Pelvis ve retroperitoneal lenf bezlerini değerlendirip şüpheli durumda biyopsi alınması
- \* Bir over tutulmuş ise tek taraflı ooferektomi ile tümörün çıkarılması
- \* Bu çıkarım esnasında tümör kapsülünün aspire edilmeyip, bütünlüğünün bozulmaması
- \* Karşı taraf overin incelenip şüpheli lezyon varsa biyopsi alınması

\* Omentumun incelenip yapışıklık veya tutulum varsa çıkarılması' nı içermektedir ve bu yaklaşımın amacı tümörü tam ve doğru şekilde evlendirebilmektir. Evre 1 tümörlerde sadece cerrahi önerildiği için bu yaklaşım tedaviyi yönlendirmekte oldukça önemlidir (3,5,26).

Çocukluk çağı over GHT' lerin Pediatric Oncology group/Children's Cancer Group (POG/CCG) evrelemesinde kullanılan sistem tablo-4 de verilmiştir.

**Tablo 4:** Çocukluk çağı over GHT evrelemesi (3)

Evre-1	Overle (overlerle) sınırlı, over dışında hastalık yok; periton yıkaması negatif; uygun yarılanma süresinden sonra tümör belirteçleri negatif
Evre-2	Mikroskopik rezidü veya pozitif lenf bezleri (<2 cm); periton yıkamada malign hücre negatif; tümör belirteçleri negatif ya da pozitif
Evre-3	Lenf bezi tutulumu (> 2 cm); gros rezidü ya da sadece biyopsi; komşu viseral tutulum (omentum, mesane, barsak); periton yıkama mayi malign hücre için pozitif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre-4	Karaciğer dahil, uzak metastaz

Overin GHT'leri içinde en sık görülen matür teratomlardır. Benign lezyonlardır ve sadece cerrahi eksizyon ile tedavi edilirler. İmmatür teratomlarda tedavi yaklaşımı değişkendir. Erişkin jinekolojik protokollerin çoğunda grade 2-3 olgulara kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak çocuklarda ve adolesanlarda yapılan CCG/POG çalışmasında overdeki immatür teratom olgularında sadece cerrahi ile %100 yaşam rapor edilmiştir (27). POG ve CCG önerisi over immatür teratomları için cerrahi sonrası gözlem ile taktır. Genel olarak benign olarak kabul edilen bu tümörler içerisinde malign GHT elemanı var ise bazen malign karakter gösterebilirler. AFP artmışsa malign germ hücre komponenti bulundurduğu düşünülerek cerrahi tedaviye ek olarak kemoterapi uygulanması gerekebilir (10).

Malign over GHT'lerini endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinom, disgerminom, koriokarsinom ve miks GHT'ler oluşturur. Disgerminomda evre-1 hastalıkta cerrahi sonrası ilave tedavi gerekmez, daha ileri evrelerde KT önerilmektedir. Disgerminomlar radyosensitif olduklarından eskiden ana tedavi olarak RT kullanılmaktaydı ancak yan etkileri fazla olduğundan endokrin ve üreme fonksiyonlarını korumak amaçlı artık platin içeren KT'ler esas tedavidir, RT dirençli veya nüks

tümörlerde tercih edilmektedir. Endodermal sinüs tümörü ve embriyonal karsinomda evre-1 hastalarda sadece cerrahi sonrasında büyük oranda nüks görüldüğünden tüm evrelerde KT uygulanması gerekmektedir. Başlangıçta tümör tamamen çıkarılmamışsa 3-4 kür KT sonrasında gerekirse ikincil cerrahi uygulanması önerilmektedir, bu tümörlerde RT'nin yeri yoktur (1,10).

KT'deki gelişmeler çocukluk çağı GHT'lerinde yaşamı dramatik olarak arttırmıştır. 1960-1970'lerde VAC (vincristin, aktinomisin D, siklofosamid) ile yaşam oranı yükselmiştir ancak tedavideki asıl gelişme Einhorn ve Donahue'nin 1977'deki raporu ile sisplatin, vinblastin ve bleomisin ile sağlanmıştır. O zamandan beri çeşitli çalışmalar sisplatin içeren rejimlerin değerini göstermiştir. Günümüzde overin lokalize GHT'lerinde beklenen yaşam %90'ın üzerindedir. Platin içeren KT rejimleri son zamanlarda POG/CCG çalışmalarında kullanılmış ve over tümörlerinin tüm evrelerinde yüksek yaşam oranları elde edilmiştir. Bu çalışmalarda evre 1-2 olgularda 4 siklus sisplatin, etoposid ve bleomisin (PEB) içeren kemoterapi rejimi Evre 3-4 olgularda ise ya PEB ya da yüksek doz sisplatin, etoposid, bleomisin kullanılarak evre 1'de %95, evre 2'de %93.8, Evre 3'de %98.3, Evre 4'de %93.3 oranında 6 yıllık yaşam elde edilmiştir (3,28).

United Kingdom Children's Cancer Study Group çalışmasında ise Mann ve ark. JEB (carboplatin, etoposid, bleomisin) tedavi protokolü ile tedavi edilen 184 malign GHT'li hastanın sonuçlarını yayınladılar. Bu çalışmada cerrahi ve gözlemlenilen dokuz evre 1 over GHT hastasından 3 tanesinde nüks gözlenmiştir. Ayrıca evre 1 olup sadece cerrahi ile tedavi edilen olguların rekürensleri KT ile başarıyla tedavi edilebilmiştir. Bu sonuçlar evre 1 olgulardan KT'nin çıkarılabileceğini, evre 1 over tümörlerinin de düşük risk grubuna alınabileceğini düşündürmüştür (3,29).

#### **2.4.1.2. Testis yerleşimli germ hücreli tümörler**

Testis tümörleri daha çok pubertede ve erişkinde görülür, puberte öncesi testis tümörleri nadirdir. Erkek çocuklardaki solid tümörlerin yalnızca %2'si testis tümörleridir. Puberte öncesi dönemde GHT'lerden çok Sertoli-Leydig tümörleri ve paratestiküler rabdomiyosarkom görülmektedir. Çocukluk GHT'lerinin %10'u testiste yer alır, bunların büyük çoğunluğunu endodermal sinüs tümörleri (yolk sak tümörü) oluşturmakta olup hayatın ilk iki yılında sık görülmektedir (3,30).

Çocukluk çağı testis endodermal sinus tümörlerinin %85'i lokalizedir (evre 1) ve yaşam oranları %85-100 arasındadır. Çocuklarda endodermal sinus tümörleri büyük oranda saf olarak bulunurken erişkinlerde sıklıkla diğer malign bileşenlerle birlikte. Çocuklukta testiste ikinci sıklıkta görülen GHT matür teratomdur ve genellikle dört yaş altında görülür. Embriyonal karsinom ve seminom nadirdir, Miks GHT'ler ise 15 yaş üzerinde siktir. Çocuklukta testis tümörlerinin yaklaşık %80'i lokalize kalırken erişkinlerde bu oran %39 dur. Esas metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer, lenf bezleri ve santral sinir sistemidir (31-33).

Çocuklarda testis tümörü gelişiminde en önemli risk faktörü inmemiş testis varlığıdır. İnmemiş testiste testis kanser riski 10-50 kat kadar artmıştır ve sıklıkla seminom ve embriyonal karsinom görülmektedir. İnmemiş testiste orşiopeksinin en geç 18 ayda yapılması önerilmektedir(32,33).

Hastalar genellikle skrotumda ağrısız kitle ile başvururlar. Çocukluk çağı testis tümörleri büyük oranda tek taraflıdır. Testis tümörlü hastaların tanı sırasında %20 oranında reaktif hidrosel, %21 oranında beraberinde inguinal herni eşlik ettiği bildirilmiştir. Testis tümörlü olgularda metastaz daha çok retroperitoneal lenf bezlerine olmakla beraber akciğer ve kemik metastazları gibi uzak metastaz da görülebilmektedir. Testis ultrasonu benign teratomu ayırt etmede yararlı olabilir. Eğer testiste kitle varsa abdominal BT veya Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile görüntülenip tümör ve lenfadenopati tutulumu değerlendirilmelidir. Metastatik inceleme için <sup>99m</sup>Tc-perteknetat sintigrafisi ve toraks BT de gereklidir (3).

Çocukluk çağı testis GHT'lerin evrelemesinde kullanılan CCG/POG sistemi tablo-5 de verilmiştir.

**Tablo 5:** Çocukluk çağı testis GHT evrelemesi (3)

Evre-1	Testisle sınırlı, testis dışında hastalık yok; lenf nodu tutulumu yok; tümör belirteçleri uygun yarılanma ömrünü takiben normal düzeyde
Evre-2	Transskrotal orşiektomi; skrotumda ya da spermatik korda yüksek seviyede (< 5 cm proksimal uçtan) mikroskopik rezidü; retroperitonda lenf bezi tutulumu (<2 cm) ve/ veya uygun yarılanma ömrünü takiben artmış tümör belirteçleri
Evre-3	Retroperitonda lenf bezi tutulumu (>2 cm), viseral ve abdomen dışı tutulum yok
Evre-4	Karaciğer dahil, uzak metastaz olması

Median yaş endodermal sinüs tümörü için 2, teratomlar için 3, gonadoblastom için 5-10 iken teratokarsinom, miks GHT için geç adolesan dönemdir. Adolesan dönemde tanı alan testiküler GHT'ler erişkinlerde görülenlerle benzer özelliklere sahiptirler; ancak prepubertal olanlar görülme sıklığı, klinik, histopatolojik bulgular ve prognoz açısından farklıdır (1). Bu sebeple testis GHT'lerinin yönetimi iki yaş grubunda ayrı değerlendirilmelidir; prepubertal ve postpubertal.

Solid bir testis kitlesine standart cerrahi yaklaşım inguinal insizyonla olmalıdır. Transskrotal biyopsi tümörün deriye kontaminasyonuna sebep olacağından kontrendikedir. Tam ve eksizsiz cerrahi tedavi spermatik kordun internal ring seviyesinde bağlanması ile birlikte inguinal orşiektomidir (yüksek inguinal orşiektomi/radikal orşiektomi).

Testis GHT'lerinde AFP değeri normal ise iyi huylu lezyon olma olasılığı daha fazladır. Testis teratomları sadece cerrahi ve gözlemlenilebilir. Çocuklarda teratomlar genellikle evre-1 ve matürdür. İmmatür bileşenlerin bulunması prognozu kötüleştirmemektedir. Postpubertal dönemde ise immatür elemanlar olmasa bile testis teratomları malign kabul edilmelidir. Bu sebeple puberte öncesi testis teratomları lokal rezeksiyon ile tedavi edilebilir, tümör testisin sağlam küçük bir kısmı ile birlikte çıkarılmalıdır, frozenda testis dokusu pubertel değişiklik göstermemiş ise operasyon sonlandırılır, pubertal değişiklik göstermiş ise radikal orşiektomi yapılmalıdır. Postpubertal dönemde tümörün iki taraflı olması, tek testis varlığında tümör saptanması, tümörün testisin %30'undan daha küçük bir alanı kaplaması durumlarında testis

koruyucu cerrahi düşünülebilir (3,5). Matür ve immatür teratom sonrası metastatik retroperiton bölgesindeki rekürens, muhtemelen saptanamamış mikroskopik malign elemanları (sıklıkla endodermal süns tümörü) düşündürmektedir. Prepubertal erkek çocuklarda metastaz yapan teratom rapor edilmemiştir. Sonuç olarak inguinal orşiektomi veya bazı yazarlarca sadece teratom enükleasyonu prepubertal hastalar için yeterli tedavidir ancak postpubertal testis teratomlarında radikal orşiektomi yapılmalıdır (3,10).

Cerrahi öncesi AFP değerinin yüksek olması büyük oranda endodermal sinüs tümörünü düşündürür ve testis koruyucu cerrahinin yeri yoktur. Radikal orşiektomi yapılır. Prepubertal erkeklerde testise sınırlı evre-1 hastalıkta proflaktik retroperitoneal lenf nod diseksiyonuna gerek yoktur çünkü pozitif lenf nod oranı %5 den azdır ayrıca evreleme amaçlı çekilen BT veya MRG de lenf nod tutulumunu büyük oranda göstermektedir ek olarak retroperitoneal lenfadenektomi ejakülasyon disfonksiyonuna neden olabilir. Bu nedenlerle rutin lenfadenektomi prepubertal çocuklarda önerilmemektedir. Hastalar akciğer ve batin BT ile değerlendirilmelidir. BT ile 2-4 cm büyüklüğünde retroperitoneal lenf bezi tutulumu mevcut ise lenf bezinden örnekleme yapılmalıdır, tam lenf bezi diseksiyonu değil, lenf bezi eksizyonu tercih edilmelidir. Daha küçük retroperitoneal lenf bezleri için biyopsi yapılmayıp tümör belirteçlerinin yakın takibi yapılabilir. 4 cm üstünde retroperitoneal lenf bezi varlığında ise evre-3 hastalık kabul edilmelidir. Lenf nodu tutulumu veya metastatik hastalık varlığında hastalar cerrahiye ek KT ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Normal serum belirteçleri ve negatif metastatik hastalıklı evre-1 hastalar orşiektomiyi takiben daha ileri tedavi gerektirmezler ve kür oranı %85-90'dır. İleri evre hastalarda ise KT, kombine KT ile 5 yıllık sağkalım %100'e yakındır (3,5,10).

Postpubertal erkeklerde ise radikal orşiektomiye ek bilateral retroperitoneal lenf nodları da değerlendirilmelidir; çünkü vakaların %15-30'unda her iki taraf lenf nodu da tutulmuştur ancak retroperitoneal lenfadenektomi ile ilgili bazı tartışmalar vardır. Bazı kurumlar BT negatif hastaları gözlemlerken, başka kurumlar ise 2 siklus KT vermektedirler. Evre 2,3 lü hastalarda ise radikal orşiektomi ve olası retroperitoneal lenf nod diseksiyonu sonrası ilk baştan KT verilmelidir. Testiküler germ hücreli adolesanlarda ayrı bir sorun ise KT sonrası rezidüel benign lezyonlardır, bu lezyonlar malign germ hücre tümörü olarak rekürrens riski taşıdıkları için çıkarılmalıdır (10).

Çocukluk çağı testiküler embriyonal karsinom, miks GHT ve diğer GHT'lerin tanısı, tedavi ve yaklaşımı endodermal sinüs tümörleri gibidir. Sonuç olarak tam rezeksiyon edilmiş ve skrotum dışında tümörü olmayan hastalarda (Evre 1) cerrahi sonrası tümör belirleyicilerin normal düşüşü izlenir. Eğer normal düşüş gözlenirse başka tedaviye gerek yoktur. Eğer belirleyiciler yüksek kalır ya da mikroskopik rezidüel, retroperitoneal ya da metastatik tümör varsa KT endikedir. Testis tümörlerindeki yaklaşım da over tümörlerine benzemektedir. CCG/POG çalışmasında sisplatin dayanan tedavi rejimi ile (sisplatin, etoposid, bleomisin) yaşam tüm evreler için %90; evre 1,2 için %100 bulunmuştur. Evre 1 bazı hastalarda nüks saptanmasına rağmen, nükslü olguların KT ile tedavi oranı çok yüksek bulunmuştur (3).

#### 2.4.2. Gonad dışı germ hücreli tümörler

Erişkinlerdeki GHT'lerin sadece %5-10'u gonad dışı yerleşimli iken çocukluk çağında 2/3'ü gonad dışı yerleşimlidir. En sık sırasıyla sakrokoksigeal, mediasten, santral sinir sistemi retroperitoneal yerleşimlidirler.

Çocukluk çağı gonad dışı GHT'lerin evrelemesinde kullanılan CCG/POG sistemi tablo-6 da verilmiştir.

**Tablo 6:** Çocukluk çağı gonad dışı GHT evrelemesi (3)

Evre-1	Tümörün tam rezeksiyonu; tümör sakrokoksiks bölgesinde ise koksiksin çıkarılması; tümör sınırları negatif ; tümör belirteçleri negatif ya da pozitif.
Evre-2	Mikroskopik rezidü; lenf bezi negatif; tümör belirteçleri negatif ya da pozitif.
Evre-3	Gros rezidü ya da sadece biyopsi; retroperitondaki lenf bezleri negatif ya da pozitif; tümör belirleyicileri negatif ya da pozitif.
Evre-4	Karaciğer dahil uzak metastaz

#### 2.4.2.1. Kranial yerleşimli germ hücreli tümörler

Pediyatrik primer kranial yerleşimli tümörlerin yaklaşık %2-3 kadarı GHT'lerdir. Genellikle pineal (%62) ve suprasellar bölgede (%31) ya da ikisinde birden yerleşir. Ancak bazal ganglion, talamus, orta beyin ve dördüncü ventrikül gibi diğer bölgeler de

tutulabilir. Bu tümörler germinamatöz ve nongerminamatöz olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Nongerminamatöz elemanlar teratom, embriyonal karsinom, endodermal sinüs tümörleri ve koriokarsinomlardır. Germinamatöz tümörler daha sıktır ve çoğunluğu saf germinomdur. Geri kalanların çoğu ise miks malign GHT'lerdir. Nongerminamatöz tümörler daha kötü prognoza sahiptirler ve sıklıkla AFP,  $\beta$ -HCG salgırlar. Serumda ve tercihen BOS'da bu belirteçlerin olup olmaması tanıda önem taşır (3,34).

Kranial germ hücreli tümörler sıklıkla erkeklerde ve adolesan yaşta görülürler. Karakteristik bulguları üçüncü ventrikül obstrüksiyonu, hidrocefali, görme bozukluğu, diabetes insipitus, hipopitüitarizm, puberte prekoksür. BT, MRG'de kontrast tutulumu saptanan kistik ya da kalsifiye kitle görülür. Bu bölgede olabilecek astrositom, ependimom, pinealom ve ganglionörom ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Tümör belirteçleri salgılayan tümörlerde biyopsi yapılması gereksizdir ve cerrahi hasar oluşturabileceği için önerilmemektedir. Saf germinomun tanısı için ise biyopsi ve tercihen de açık biyopsi gereklidir. Ancak KT ve RT'ye hassas olduklarından tam çıkarmak için uğraşılmamalıdır. GHT'ler BOS yoluyla da yayılırlar bu nedenle BOS sitolojik olarak incelenmelidir. Tüm hastalar ayrıca endokrin, görme alanı ve keskinliği yönünden de incelenmelidir (35,36).

Kranial GHT'lerde eksizyon tedavide ilk basamak olmakla beraber saf germinomlarda tedavi yaklaşımı diğer GHT'lerden farklıdır. Saf germinomlar daha az malign olup tedavinin temel taşı RT'dir. Tüm beyine primer tümöre boost ile birlikte 40-50 Gy radyoterapi ile kür oranları %90'ların üstüne çıkmıştır (37). Ayrıca tanı sırasında yaygın hastalığı olanlara serebrospinal ışınlama önerilmektedir. Ancak RT'nin nöroendokrinolojik disfonksiyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma, intrakranial vasküler hasar ve RT'ye sekonder tümör gibi yan etkileri göz önüne alındığında araştırmacılar hastalığın prognozunu bozmadan radyasyon dozunu ve alanını azaltmaya çalışmaktadır. Diğer taraftan germinomlar kemosenitif de olduklarından bazı araştırmacılar RT yerine KT önermekte ya da adjuvan KT'yi takiben RT verilebileceğini (radyasyon alanını ve dozunu azaltmak için) söylemektedirler. Bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) ya da sisplatin ve etoposid (PE) rejimleri ile RT verilmeksizin germinom olgularının çoğunda kür elde edilmektedir. Ancak bu hastaların bir çoğu kısa bir zaman içinde nüks etmekte ve hatta ilave KT ve RT'ye rağmen nükslü hastalar



kaybedilmektedir. Yüksek nüks oranları nedeniyle bugün genellikle kullanılmakta olan hiçbir KT rejimi RT'siz tek başına önerilmemektedir. RT ile kombine KT ise RT dozunu ve alanını azaltmakta etkili görülmektedir (3,38).

Tümör belirteçleri salgılayan nongerminatöz intrakraniyal GHT'lerin prognozu germinoma göre daha kötüdür. Bu hastalara 4 siklus sisplatin içeren KT'yi takiben tümör rezeksiyonu ve RT uygulamaktadır (35,36).

#### **2.4.2.2. Mediasten yerleşimli germ hücreli tümörler**

Çocukluk çağı mediastinal kitlelerin %20'si GHT'lerdir. Erkeklerde ve adolesan yaşta daha sık görülürler. En sık ön mediastende yerleşirler (39). Adolesan yaşta genellikle asemptomatik olmakla beraber göğüs ağrısı, erken ergenlik, daha nadir süperior vena kava sendromu ile de gelebilirler. İnfant, süt çocukluğu veya oyun çocukluğu döneminde ise bası bulguları daha belirgindir ve öksürük, dispne, ortopne, süperior vena kava sendromu gibi daha ciddi solunum problemleri ile gelirler. Histopatolojik olarak en sık matür ve immatür teratomlar görülür. Bunlar dışında endodermal sinüs tümörü ve germinomlar da bildirilmiştir (1). Bazen de teratomlar rabdomiyosarkom, anjiosarkomlar gibi sarkom odağı bulundurabilirler (malign teratom). Bir yaş altında mediastinal GHT'ler genellikle matür veya immatür teratomlardır. Endodermal sinüs tümörleri puberte öncesinde, embriyonal karsinom ise 10 yaş civarında daha sık görülürler (40). Mediastinal GHT'li hastaların bir kısmında Klinefelter Sendromunun eşlik ettiği bildirilmiştir, bu durum mediastinal GHT'li hastaların bu sendrom ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (41,42). Endodermal sinüs tümörü komponenti olan mediastinal GHT'lerle birlikte hematopoetik maligniteler rapor edilmiştir, bu hematopoetik malignitelerin kişinin kemik iliğinden değil, tümördeki öncü hücrelerden geliştiği gösterilmiştir (43,44).

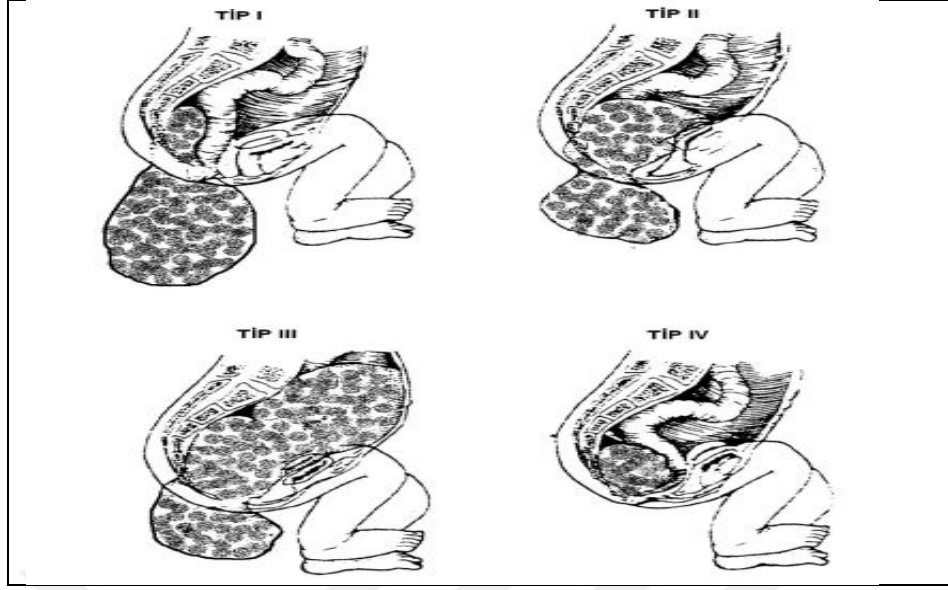
Tanıda görüntüleme yöntemleri önemlidir. Direkt grafide matür teratomlarda opasite, kalsifikasyon, trakeada kayma görülebilir; ancak uygun görüntüleme toraks BT'dir. BT ile kitlenin uzanımı, mediasten lokalizasyonu, komşu vital yapıların infiltrasyonu daha iyi değerlendirilir ve bu cerrahi için önemlidir. Tümör belirteçleri yüksek olan hastalarda biyopsiden kaçınılarak doğrudan kemoterapi başlanabilir. Büyük kitle lezyonlarında ya da komşu vital yapı infiltrasyonu olan hastalarda kemoterapi verildikten sonra gecikmiş cerrahi yapılabilir. Böylece kitle cerrahi öncesi küçültülerek

vital yapı zedelenme riski ve anestezi riski azaltılmış olur. Malign mediastinal GHT'lerde cerrahi komşu vital yapı infiltrasyonu nedeni ile benign lezyonlardan daha zordur. Cerrahi sırasında mümkünse tümör tamamen çıkarılmalı ve rezeksiyon komşu timus, perikard gibi hayati olmayan yapıları da içermelidir. Bölgesel lenf bezlerinden örnekler alınmalıdır. Germinomlarda KT cevabı yetersiz ise RT de eklenebilir. En önemli prognostik faktör tam rezeksiyondur. Mediastinal yerleşimli malign GHT'lerde prognoz daha kötü olmakla beraber neoadjuvan KT ve optimal cerrahi ile olaysız sağkalım %57-88'e kadar çıkmaktadır (45,46).

#### **2.4.2.3. Sakrokoksiks/ presakral yerleşimli germ hücreli tümörler**

GHT'lerin en sık görüldüğü bölge sakrokoksigeal bölgedir. Tüm GHT'lerin %40'ı ve ekstragonadal GHT'lerin %78'i sakrokoksigeal bölgede yerleşmiştir. Olguların %75'i kızdır. Bu bölgede en sık teratomlar görülmektedir. Sakrokoksigeal teratomlar çocukluk çağının en sık saptanan GHT'leridir. Yenidoğanda 1/35000 canlı doğumda görülür. Hastaların %18'inde kas iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemi anomalileri görülmektedir (1).

Sakrokoksigeal GHT'li hastaların büyük çoğunluğu tümör dışarıda olduğundan prenatal ya da doğum sırasında tanı alırlar. Eğer eksternal komponent 5 cm'den büyükse prenatal tanı almaları daha olasıdır. Ancak hastaların %10 kadarı bir yaş sonrasında tanı alırlar ve geç dönem tanı alan intrapelvik kitleler daha malign özellik göstermektedirler (5,47). Sakrokoksigeal GHT'ler Altman ve arkadaşları tarafından pelvik tümörün anatomik lokalizasyonuna göre 4 tipte sınıflandırılmışlardır. Tip 1 tümörün büyük kısmı dış yerleşimlidir (%46,7), tip 2 intrapelvik uzanıyla birlikte dış yerleşimlidir (%34,7), tip 3 dışarıdan görülebilmekle beraber esas kitle büyük oranda intrapelvik ve/veya intraabdominaldir (%8.8), tip 4 de ise kitle bütünüyle presakraldır ve dışarıdan görünmez (%9.8). Yapılan araştırmalarda tip 1'de %8 oranında malign komponent görülürken tip 4'de bu oran %38'dir (1,14,47). Bu durum da intrapelvik kitlelerin malignite oranının yüksekliğini desteklemektedir. Altman ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama şekil-2 de verilmiştir.



**Şekil 2:** Sakrokoksigeal GHT'lerde Altman ve ark. sınıflaması

Yenidoğan döneminde tanı alan sakrokoksigeal teratomların büyük çoğunluğu matürdür. İntrapelvik teratomlar 4 yaşa kadar kitlenin mesane ve rektum basısına bağlı semptomlar ile başvururlar. Geç tanı alan bu olguların malign olma potansiyelleri daha yüksektir. Olguların %5'inde tanı anında uzak metastaz söz konusudur. Malignite riski anatomik tipe, yaşa, cinsiyete ve histopatolojik tipe bağlıdır; ancak tümörün boyutuyla ilişki gösterilememiştir. En sık görülen malign komponent endodermal sinüs tümörü ve sonrasında embriyonal karsinomdur (5,48).

Sakrokoksigeal GHT'lü hastalarda tedavinin esasını tam cerrahi rezeksiyon oluşturmaktadır. Hastalar kitle uzanımı değerlendirmek amaçlı cerrahi öncesi BT veya MRG ile görüntülenmelidir. Cerrahi sırasında tümörün tamamı blok olarak mutlaka koksiks ile beraber çıkarılmalıdır çünkü yapılan çalışmalar koksiks çıkarılmayan olgularda nüks riskinin %37'ye kadar yükseldiğini göstermiştir (27,49). Büyük bebek ve çocuklarda cerrahi yaklaşım yenidoğan dönemine benzer olmakla beraber bu olguların çoğunda lezyonun kötü huyluluğu, çevre dokulara uzanım ve yapışıklıklar göstermesi nedeni ile cerrahi öncesi biyopsi ve neoadjuvan KT, sonrasında cerrahi daha uygun bir yaklaşımdır (5).

Yenidoğan sakrokoksigeal tümörlerinin çoğunluğu matür ve immatür teratomlardır, cerrahi ve sonrasında izlem ile takip edilir. Bu tümörlerin %10-20'sinde nüks görülür, ilk 3 yıl içinde tanı alır ve bunların %50'si kötü huyluluğu lezyonlardır (50).

Başlangıçta benign olan bir tümörün daha sonra malign olarak tekrarlaması malign elemanların gözden kaçması ya da benign bir kalıntının malign bir lezyona dönüşümü ile açıklanabilir. Bu sebeple patolojik inceleme sırasında tümörden çok sık kesitler alınarak endodermal sinüs tümörü gibi malign odakları içermediğinden kesinlikle emin olunmalıdır (5).

Bu hastalar en az 3 yıl boyunca 3 aylık rutin kontrollerle rektal muayene ve AFP değerleri ile takip edilmelidir. Sakrokoksigeal GHT'li hastalarda %95'in üstünde sağkalım söz konusudur. Platin içeren KT protokollerinin kullanılması ile sağkalım oranlarında belirgin artış izlenmiştir (48,51).

#### **2.4.2.4. Retroperitoneal yerleşimli germ hücreli tümörler**

Retroperitoneal GHT'ler çocukluk çağı GHT'lerinin yaklaşık %2-5'ini oluştururlar. Bu tümörlerin kaynağı tartışmalıdır. Primer olarak retroperitoneal mı oldukları yoksa testis tümör metastazı mı oldukları net değildir, testis tümör metastazı olduğunu ispatlayan çalışmalar mevcuttur (52).

Retroperitoneal GHT'ler büyük oranda benigndir, büyük çoğunluğunu matür ve immatür teratomlar oluşturur. Malign olarak ise en sık endodermal sinüs tümörleri görülmektedir, miks GHT veya özellikle yenidoğan bebeklerde koriokarsinomlar da görülebilmektedir (5).

Hastalar karın ağrısı, karında kitle, bası sonucu gastrointestinal ve üriner semptomlarla başvurabilirler. Tanı için batın USG ve batın BT görüntüleme yöntemleri kullanılır. Semptom verene kadar büyüüp tanı anında ileri evre olabilmelerine rağmen prognozları iyidir. Altı yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %82.8 ve %87.6'dır (53).

Tedavi evre ve histopatolojik sonuca göre yapılır. Diğer GHT'ler gibi asıl tedavisi cerrahidir. Postop KT alıp almayacağı histopatolojik tanıya göre değerlendirilir. Yapışıklık, tümörün büyüklüğü, çevre doku tutulumu gibi nedenlerle ilk başta cerrahi yapılamayan hastalara neoadjuvan KT ve sonrasında cerrahi planlanır. KT'ye iyi yanıt vermeyen olgularda agresif cerrahi uygulanır (54).

## **2.5. GHT’li Hastaların Klinik ve Laboratuvar Olarak Değerlendirilmesinde Gerekli Olan Tetkikler**

### **2.5.1. Öykü ve fizik muayene**

Hastalar konjenital anomaliler açısından değerlendirilmelidir. Özellikle genital bir anomali olup olmadığı incelenmeli, Klinefelter ya da Turner sendromu bulgularına dikkat edilmelidir. Ele gelen kitle olup olmadığı, metastazı düşündürecek akciğer, kemik ve nörolojik bulguların olup olmadığı dikkatle incelenmelidir.

### **2.5.2. Rutin tetkikler**

Tam kan sayımı; kemik iliği tutulumu açısından dikkat edilmeli. Biyokimya parametreleri; özellikle kemoterapi alacak hastalarda ve tümör yıkımını değerlendirmek amaçlı yardımcıdır, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, alkalen fosfataz (ALP), elektrolitler, tam idrar tahlili görülmelidir.

### **2.5.3. Tümör belirteçleri**

Tümörün histopatolojisi hakkında bilgi verebileceğinden ve tedavi sonrası rekürrensi, rezidü tümörü değerlendirebilmek açısından tedavi öncesi seviyelerinin belirlenmesi önemlidir. AFP düzeyi özellikle endodermal sinüs tümörlerinde yükselmekle beraber embriyonal karsinom, immatür teratom, germinomlarda da bir miktar yükselme gösterebilir.  $\beta$ -HCG seviyeleri özellikle koriokarsinom ve sinsityotrofoblast içeren germinomlarda yükselme gösterir. LDH düzeyi spesifik bir tümöre işaret etmese de cerrahi sonrası rezidü tümörü, KT ve RT’ye yanıtı, tümör rekürrensini değerlendirmek için faydalıdır, ayrıca disgerminomlu hastalarda tümör kitlesi ile birliktelik gösterdiğine dayalı çalışmalar vardır (12).

### **2.5.4. Tanısal görüntüleme**

Tümörün primer alanını ve yayılım yerini değerlendirmek açısından önemlidir.

\*Over kaynaklı GHT’lerde ilk görüntüleme tercihi USG’dir. Özellikle akut batın tablosunda gelmiş hastalar için torsiyonu değerlendirmek açısından önemlidir. Primer tümörün görüntülenmesi, lenf bezi tutulumunun değerlendirilmesi açısından pelvik ve batın BT yararlıdır.

\*Testis kaynaklı GHT'lerde de ilk görüntüleme tercihi USG'dir. Tümörün intratestiküler ya da paratestiküler ayrımını yapması paratestiküler rabdomiyosarkom ayırıcı tanısı için değerlidir. Metastatik hastalık ve lenf bezi tutulumu açısından pelvik ve abdominal BT ile değerlendirilmelidir.

\*Sakrokoksigeal kaynaklı GHT'lerde BT'nin yanı sıra MRG uygun görüntülemedir, ayrıca pelvis ve karın içi yayılım açısından pelvis ve batin BT ile değerlendirilmelidir.

\*Primer retroperitoneal GHT'lerin değerlendirilmesi için batin BT, intrakranial GHT'lerin görüntülenmesi için kranial MRG, mediastinal GHT'lerin görüntülenmesi için toraks BT uygun görüntüleme yöntemleridir.

\*En sık metastaz akciğere olduğu için GHT tanısı alan hastalar toraks BT ile değerlendirilmelidir.

\*Nörolojik semptomları olan, evre 4 tümörlerde ve özellikle koriokarsinomlu olgularda beyin tutulumu açısından mutlaka kranial MRG ile görüntüleme yapılmalıdır. Ayrıca intrakranial primer tümörü ya da metastazı olan hastalarda hipofiz fonksiyonlarını değerlendirmek için TSH, FSH, LH, kortizol, büyüme hormonu düzeyleri de tedavi öncesi değerlendirilmelidir.

\*GHT'lerin %10'unda, ileri evre olguların %26'sında kemik metastazı görülür (47). Bu sebeple özellikle ileri evre olgularda kemik tutulumunu değerlendirmek açısından kemik sintigrafisi yapılmalıdır.

\*Hastalığın yaygınlığı ve KT sonrası rekürrens değerlendirilmesi için Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG PET) kullanılabilir.

\*Kemoterapinin yan etkisi olarak hastalarda işitme kaybı ve akciğer toksisitesi oluşabileceği için tedavi öncesi işitme testi ve akciğer fonksiyon testleri, difüzyon kapasitesi de değerlendirilmelidir.

## **2.6. GHT'lerde Tedaviye Genel Bakış**

Çocukluk çağı GHT'lerinin histopatolojik tipi, primer yerleşim yeri ve yaş dağılımları farklı olduğundan bu tümörlerde tedavi multimodaldır (cerrahi, KT, RT).

Tedavi klinik faktörlere göre değişmekle beraber cerrahi rezeksiyon sonrası takip; tanısal biyopsi ve preoperatif platine dayalı (neoadjuvan) kemoterapiyi takiben cerrahi; ya da başlangıçta cerrahi rezeksiyonu takiben KT'dir (5). Germinomatöz tümörler RT ve KT'ye yüksek oranda duyarlıdır. Germinom dışı tümörlerde ise RT'nin etkisi henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Matür ve immatür teratomlarda tedavinin temeli komplet cerrahi eksizyondur; ancak özellikle immatür teratomlarda AFP'nin arttığı durumlarda malign eleman bulundurulabilme olasılığı nedeni ile KT verilmesi uygundur.

KT öncesi GHT'li hastaların prognozu oldukça kötü iken 1980'li yıllarda vincristin, aktinomisin-D, siklofosamid (VAC) kemoterapisinin RT ile birlikte kullanılmaya başlaması ile sağkalım oranları artış göstermiştir. Ancak sağkalım oranlarındaki asıl artış ilerleyen yıllarda sisplatin içeren rejimlerin kullanılmaya başlanması ile görülmüştür (>%90). Yine etoposidin sisplatin rezistan olan GHT'lerde aktif bir ajan olduğu 1980'li yıllarda gösterilmiştir (3).

Gerek erişkinler gerek de çocuklar için nonseminomatöz GHT'lerde standart kemoterapi BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin)'dir. Son zamanlarda sisplatinin nefrotoksik ve ototoksik olması nedeni ile tedavi protokollerine karboplatin de girmiştir. Birleşik Krallık Çocuk Kanser Çalışma Grubu'nun GHT tedavisinde kullanılan çeşitli kemoterapi rejimlerinin değerlendirildiği çalışmada JEB (karboplatin, etoposid, bleomisin) protokolünün önceki rejimlerden daha etkili ve daha az toksik olduğu bulunmuştur (55). Bazı çalışmalarda ise BEP ve JEB protokolleri arasında anlamlı farklılık görülmemişken, sisplatin içeren rejimlerin, karboplatin içerenlere göre daha fazla yaşam sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Çocuklarda PEB ile JEB tedavisini karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır (3).

POG/CCG gruplarının yaptıkları bir çalışmada evre 3-4 gonadal ve evre 1-4 nongonadal GHT'li hastalarda standart doz sisplatin (PEB) ve yüksek doz sisplatin (HDPEB) kemoterapileri karşılaştırılmıştır. Yüksek doz sisplatin içeren PEB protokolü alan hastalarda olaysız sağkalım oranı daha yüksek bulunurken genel sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak yüksek doz sisplatin içeren protokollerde toksisite oranı yüksek olduğundan kullanımını sınırlamaktadır (56). Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Children's

Oncology Grubu (COG) ‘nun yeni çalışması standart PEB tedavisine siklofosfamid ilavesini araştırmaktadır (3).

Pedatrik GHT protokollerinde kullanılan standart rejimler tablo-7’de verilmiştir.

**Tablo 7:** Pediatrik GHT’lerde standart tedavi rejimleri (3)

<b><u>BEP</u></b>		
Sisplatin*	20 mg/m <sup>2</sup>	1-5. gün
Etoposid*	100 mg/m <sup>2</sup>	1-5. gün
Bleomisin*	15 mg/m <sup>2</sup>	1. gün
4-6 siklus uygulanır		
<b><u>HDP/EB</u></b>		
Sisplatin	40 mg/m <sup>2</sup>	1-5. gün
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	1-5. gün
Bleomisin	15 mg/m <sup>2</sup>	1.gün
4-6 siklus uygulanır		
<b><u>PEI</u></b>		
Sisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	1-5. gün
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	1-3. gün
Ifosfamid	1500 mg/m <sup>2</sup>	1-5. gün
2-4 siklus uygulanır		
<b><u>PVB</u></b>		
Sisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	4-8. gün
Vinblastin	3 mg/m <sup>2</sup>	1,2. gün
Bleomisin	15 mg/m <sup>2</sup>	1-3. gün
3 siklus uygulanır		
<b><u>JEB</u></b>		
Karboplatin	600 mg/m <sup>2</sup>	2. gün
Etoposid	120 mg/m <sup>2</sup>	1-3. gün
Bleomisin	15 mg/m <sup>2</sup>	3.gün
5 siklus, ya da remisyondan sonra 2 siklus uygulanır		
<b><u>KARBOPEI</u></b>		
Karboplatin	600 mg/m <sup>2</sup>	1.gün
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	1-3; 22-24
günler		
Ifosfamid	1800 mg/m <sup>2</sup>	22-26.günler

\*Sisplatin, etoposid ve bleomisin için <12 ay dozları sırası ile; 0.7 mg/kg/doz, 3 mg/kg/doz, 0.5 ü/kg/doz’dur.

\*Sisplatin ve etoposid 1 saatte IV, bleomisin 10 dakikada IV uygulanır (gösterilen miktarlarda, doz başına).

\*Bleomisin için miligram/m<sup>2</sup> = ünite/m

\*KT rejimleri öncesinde prehidrasyon, beraberinde antiemetik tedaviler, sonrasında posthidrasyon, koloni stimulan faktörler (G-CSF) uygulanmalıdır.



COG tarafından önerilen şemaya göre hastalar üç risk grubuna ayrılmaktadır.

#### 1-Düşük risk grubu:

Evre-1 gonadal GHT'ler ve tüm immatür teratomlar düşük risk grubuna girmektedir. Herhangi bir lokalizasyondaki immatür teratom veya evre-1 testis ve over tümörleri tam rezeksiyon edildiğinde başka tedavi gerektirmemektedirler. Ancak bu grup hastalar cerrahi sonrası yakın takip gerektirmektedir. Rekürrens tümörü gecikmeden saptayabilmek için; düzenli fizik muayene, serum tümör belirteçlerinin takibi, primer tümör bölgesinin görüntülenmesi belirli aralıklarla gerekmektedir. Bu grup hastalarda COG tümör belirteç takibini ilk iki ayda 3 haftada bir, sonra 6. aya kadar ayda bir takiben iki yaşına kadar 3 ayda bir ve sonra yılda bir önermektedir. Primer tümör bölgesinin görüntülenmesi ise cerrahi sonrası 4,6,9,12,18,24. aylarda ve takiben de yılda bir önerilmektedir.

#### 2-Orta risk grubu:

Evre 2-4 gonadal GHT'ler (15 yaş üstü evre 4 testis tümörü ve tüm evre 4 over tümörleri hariç) ve evre 1-2 ekstragonadal GHT'li hastalar orta risk grubuna girmektedir. Bu grup hastalarda 4-6 kür PEB ile % 90 üzerinde kür elde edilmiştir, bu da tedavide azaltmaya gidilebileceğini düşündürmektedir. COG orta riskli hastalarda 3 haftada bir 3 kez verilen komprese PEB ile (Cisplatin 33.3 mg/m<sup>2</sup>/doz 1,2,3. günler; Etoposid 167 mg/m<sup>2</sup>/doz 1,2,3. günler; Bleomisin 15 U/m<sup>2</sup>/doz 1. gün) tedavi süresini ve kemoterapi dozlarını azaltmaya çalışmaktadır.

#### 3-Yüksek risk grubu:

Evre 3-4 ekstragonadal GHT'li hastalar ile 15 yaş üstü evre 4 testis GHT'leri ve evre 4 tüm over GHT'leri yüksek risk grubuna girmektedir. Bu hastalarda platine dayanan standart tedaviler (PEB, JEB) ile yaşam %80'ler civarındadır. Bu grup hastalarda yeni KT rejimlerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır. PEB+Siklofosfamid rejimi araştırma kapsamındadır.

Risk gruplarına göre COG tarafından önerilen güncel tedavi yaklaşımı tablo-8’de verilmiştir.

**Tablo 8:** Pediatrik GHT’lerde risk grubu ve tedavi yaklaşımı

<b><u>Düşük risk grubu:</u></b> Evre 1 gonadal (over, testis); Tüm immatür teratomlar Tedavi: Cerrahi ve gözlem,
<b><u>Orta risk grubu:</u></b> Evre 2-4 gonadal, evre 1-2 ekstragonadal* Tedavi: Cerrahi ve 3X PEB
<b><u>Yüksek risk grubu:</u></b> Evre 3-4 ekstragonadal*. Tedavi: Cerrahi ve 4X PEB-C

\*Başlangıçta sadece biyopsi alınan ya da tam çıkarılamayan hastalarda ilk tedavi tamamlandıktan sonra cerrahi rezeksiyon yapılır. Tam cevabı olan hastalarda tedavi sonlandırılır. Parsiyel cavapta ek kemoterapi, progresif hastalıkta ise farklı kemoterapi verilir. P: sisplatin; E: etoposid; B: bleomisin; C: siklofosfamid.

## 2.7. Tedavi Sonrası İzlem

Tedavi sonrası tam klinik remisyon yaşa göre normal düzeyde tümör belirteçleri ile beraber şüpheli rezidüel kitlenin olmaması olarak tanımlanır. Bu kriterler sağlanamamışsa tedavinin gözden geçirilmesi gerekir.

Tedavi sonrası fizik muayene, tümör belirteçleri, görüntüleme yöntemleri ile hastalar yakın takip edilmelidir. KT sonrası tümör belirteçleri haftalık değerlendirilmelidir. Serum yarı ömrünü takiben normal düzeylere düşmeyen serum belirteçleri tam olmayan cerrahi eksizyonu ya da rekürrensi düşündürür. Primer tümör bölgesinin radyolojik görüntülemesi ise 4, 6, 9, 12, 18, 24. aylarda ve takiben yılda bir önerilmektedir.

KT’nin kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, nefrotoksisite, ototoksisite, akciğer toksisitesi gibi yan etkileri mevcuttur. Özellikle sisplatin nefrotoksisite ve ototoksisite yapmaktadır, bleomisinin interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis gibi akciğer toksisite bulguları ön plandadır. Kemik iliği baskılanması ile gelişen nötropeni

ve trombositopeni sonucu hastalarda sepsis ve intrakranial kanamalar görülebilmektedir. Uzun dönemde ikincil maligniteler de KT ve RT alan hastalar için risk oluşturmaktadır. Sakrokoksigeal tümörü olan hastalarda tedavi sonrasında nörojen mesane gelişebilmektedir.

Tüm bu sebeplerle hastaların tedavi sonrası rutin kan tetkikleri, organ değerlendirmeleri, iştme testleri, solunum testleri, görüntülemeleri yapılmalı, rekürrens ve ikincil maligniteler açısından da uzun yıllar takip edilmelidir.

## **2.8. Nüks ve Dirençli GHT'ler**

Malign GHT'li çocuklar için prognoz çok başarılıdır (%90). Ancak tedavi sonrası tedaviye cevap vermeyen veya nüks olan hastalar vardır. Onlar genellikle tedavi sonrası yükselen tümör belirteçleri veya devam eden tümör belirteç yüksekliği ile bulunurlar. Nükslerin büyük çoğunluğu ilk iki yıl içinde özellikle de ilk altı ayda görülür. Kranium dışı GHT'lerde tedavinin etkin olması az sayıda adolesan ve çocuk hastada nüks görülmesini sağlamaktadır. İleri evre gonadal hastalığı olan adolesanlarda ve ileri evre gonad dışı GHT'li hastalarda %20-30 nüks görülmektedir (55,56).

Nüks GHT'li hastalara yaklaşım tümörün tedaviye verdiği cevaba ve ilk kullanılan tedavi rejimine göre değişmektedir. Tanı sırasında cerrahi ve gözlemlenilen evre 1 testis tümörlü hastalar nüks olması durumunda, cerrahi eksizyon ve PEB ya da JEB tedavisi ile genellikle tedavi edilebilmektedir. Sakrokoksigeal GHT'li çocuk hastalarda nüks genellikle primer tümör bölgesinde olmaktadır. Bu hastalarda asıl tedavi tekrarlayan tümörün cerrahi rezeksiyonudur, ancak tam cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalarda lokal RT düşünülmelidir (3).

Nüks olan GHT'li çocukların tedavisiyle ilgili az sayıda yayın vardır. Bilgilerin çoğu erişkin hastalardaki çalışmalardan gelmektedir. Ancak çocuk ve erişkin GHT'lerinin primer bölge, nüks özelliği ve biyolojisindeki farklılıklar erişkin GHT'li hastalardaki tedavi yaklaşımlarının çocuklarda kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Erişkinlerde nüks GHT'li hastalar genellikle KT rejimlerine cevap vermektedirler. Standart PEB tedavisine cevap vermeyen erişkin hastalarda ifosfamid, sisplatin, etoposid ya da vinblastin (VeIP) kombinasyonu veya paklitaksel, ifosfamid, sisplatin (TIP) kombinasyonu ile büyük oranda remisyona sağlanmaktadır. Çocuklarda ise yapılan

araştırmalar kısıtlıdır. COG, TIP kombinasyonunda sisplatin yerine karboplatin koyarak (TIC) nüks ya da dirençli çocuk GHT'li hastalarda cevap oranını araştırmaktadır. Nüks GHT'li çocuk hastalarda yine erişkinlerde de sınırlı sayıda denenmiş olan ve iyi yanıt gözlenen otolog kök hücre nakli ve sonrasında yüksek doz KT rejimi de söz konusu olup daha fazla araştırma gerektirmektedir (3,10). Ayrıca hem primer tümör hem de nüks tümör tedavisinde kullanılabilecek olan tirozin kinaz inhibitörleri gibi bazı hedef tedaviler de mevcut olup araştırma aşamasındadır.

## **2.9. Prognoz**

KT rejimleri özellikle de sisplatin öncesi dönemde en önemli prognostik faktörler primer tümör lokalizasyonu, tümörün histopatolojisi ve tümörün evresi idi. Özellikle malign nongerminatöz intrakranial GHT'ler çok düşük yaşam oranları ile en kötü prognoza sahiptiler. Ancak güncel KT rejimlerinin kullanıma girmesi ve sisplatin sonrası dönemde GHT'li çocukların yaşam oranlarında ciddi artış saptanmıştır ve artık tümör lokalizasyon, histopatoloji ve evresi prognostik etkinliklerini kısmen yitirmiş olup en önemli prognostik faktör tümörün tam rezeksiyonu olarak görölmektedir (57). Çocuk GHT'li olgularda tümör belirteç yüksekliğinin prognoza etkisi net değildir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1997-2017 yılları arasında germ hücreli tümör tanısı ile izlenen 99 hasta üniversitemizin 03.04.2018/A-14 tarih ve karar numaralı etik kurul onayını takiben çalışmaya alınmıştır. Hastaların kayıtları ve takipteki verileri geriye dönük olarak incelendi.

GHT'li hastaların sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), anatomik lokalizasyonları, histopatolojik dağılımları, başvuru şikayetleri, tümör belirteçleri (AFP,  $\beta$ -HCG, LDH), risk faktörleri (inmemiş testis), evrelemesi, tedavi yöntemleri (total cerrahi eksizyon, parsiyal eksizyon veya sadece biyopsi uygulanan, radyoterapi ve/veya kemoterapi alan hastalar, kemoterapi protokolleri), nüks olan hastaların nüks bölgesi ve zamanı, genel ve olaysız sağkalımları, ölüm sebepleri dosya kayıtları üzerinden incelendi.

Hastalar 0-5 yaş, 6-15 yaş ve 15 yaş üstü şeklinde yaş dağılımı olarak gruplandırıldı, tümör belirteç yükseklikleri yaşa göre normal serum AFP değerleri göz önüne alınarak belirlendi, testis tümörleri için inmemiş testis risk faktörü olarak ele alındı, evrelemede CCG/POG evreleme sistemi kullanıldı, olaysız sağ kalım değerlendirmesinde olay olarak nüks ve eksitus ele alındı.

#### **İstatistik Metot**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

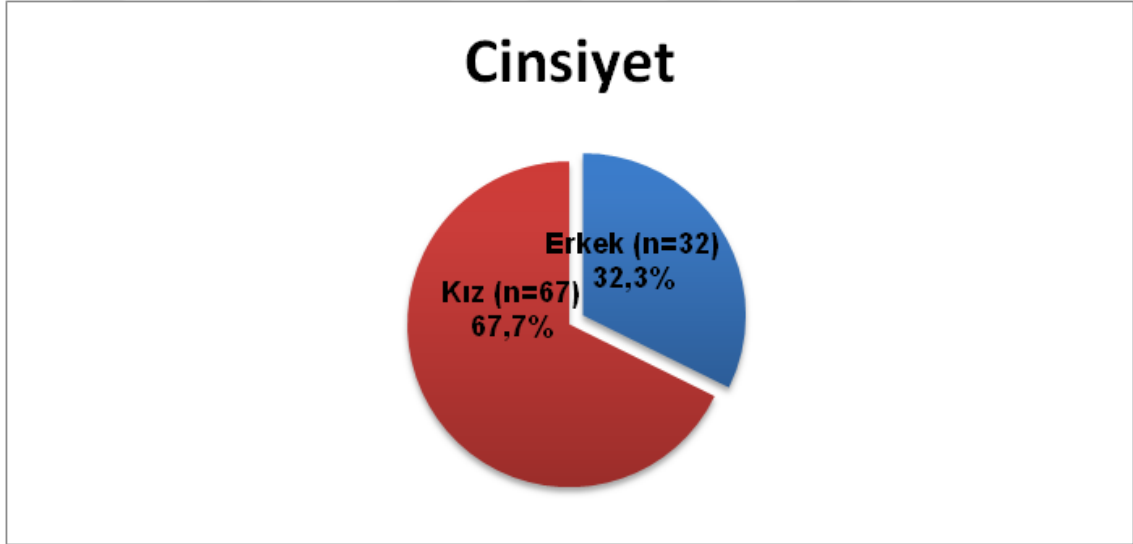
## 4. BULGULAR

### 4.1. Yaş ve Cinsiyet

Olguların 32'si (%32,3) erkek, 67'si (%67,7) kız idi.

**Tablo 9:** Olguların cinsiyet dağılımı

	n	%	
Cinsiyet	Erkek	32	32,3
	Kız	67	67,7

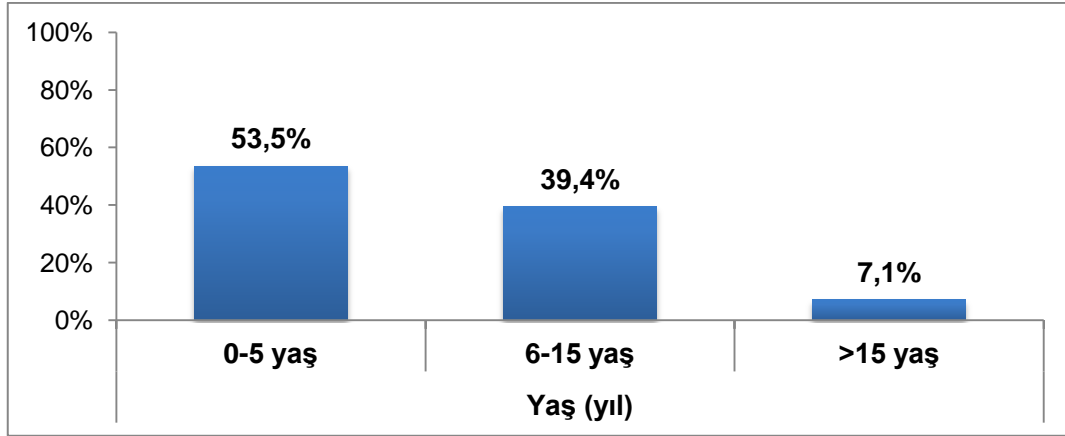


**Şekil 3:** Olguların cinsiyet dağılımı

Olguların tanı anı yaş ortalaması  $5,9\pm 5,7$  yaş idi. Yaş grup dağılımlarına göre incelendiğinde olguların %53,5'i 0-5 yaş arasında, %39,4'ü 6-15 yaş arasında, %7,1'i 15 yaş üstü olduğu gözlemlendi. Prenatal tanı alan hastalar 0-5 yaş grubuna dahil edildi.

**Tablo 10:** Hastaların tanı anı yaş ortalaması ve dağılımları

	Ort. $\pm$ SD (Min-Maks)		
Tanı Yaş	$5,9\pm 5,7$ (0-17)		
	n	%	
Tanı Yaş (yıl)	0-5 yaş	53	53,5
	6-15 yaş	39	39,4
	>15 yaş	7	7,1

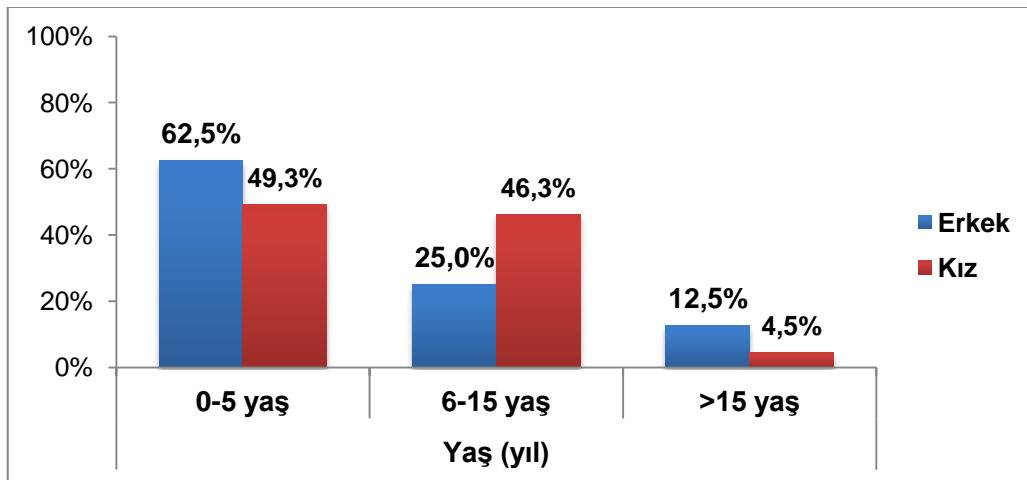


**Şekil 4:** Hastaların tanı anı yaş ortalaması ve dağılımları

Cinsiyete göre tanı anı yaş ortalaması ve yaş grupları incelendiğinde; erkeklerde yaş ortalaması  $5,2 \pm 6,4$  (0-17), kızlarda yaş ortalaması  $6,2 \pm 5,4$  (0-17) idi. Erkek yaş dağılımında büyük çoğunluğun 0-5 yaş aralığında olduğu (%62,5), kızlarda ise 0-5 yaş (%49,3) ile 6-15 yaş (%46,3) arası dağılımların yakın ve çoğunlukta olduğu gözlemlendi.

**Tablo 11:** Cinsiyet gruplarında tanı anı yaş ortalamaları ve dağılımları

	Cinsiyet				p	
	Erkek		Kız			
Tanı Yaş	Ort. $\pm$ SD (Min-Maks)		Ort. $\pm$ SD (Min-Maks)			
	5,2 $\pm$ 6,4 (0-17)		6,2 $\pm$ 5,4 (0-17)		0,432	
	n	%	n	%	P	
Tanı Yaş (yıl)	0-5 yaş	20	62,5	33	49,3	0,068
	6-15 yaş	8	25,0	31	46,3	
	>15 yaş	4	12,5	3	4,5	



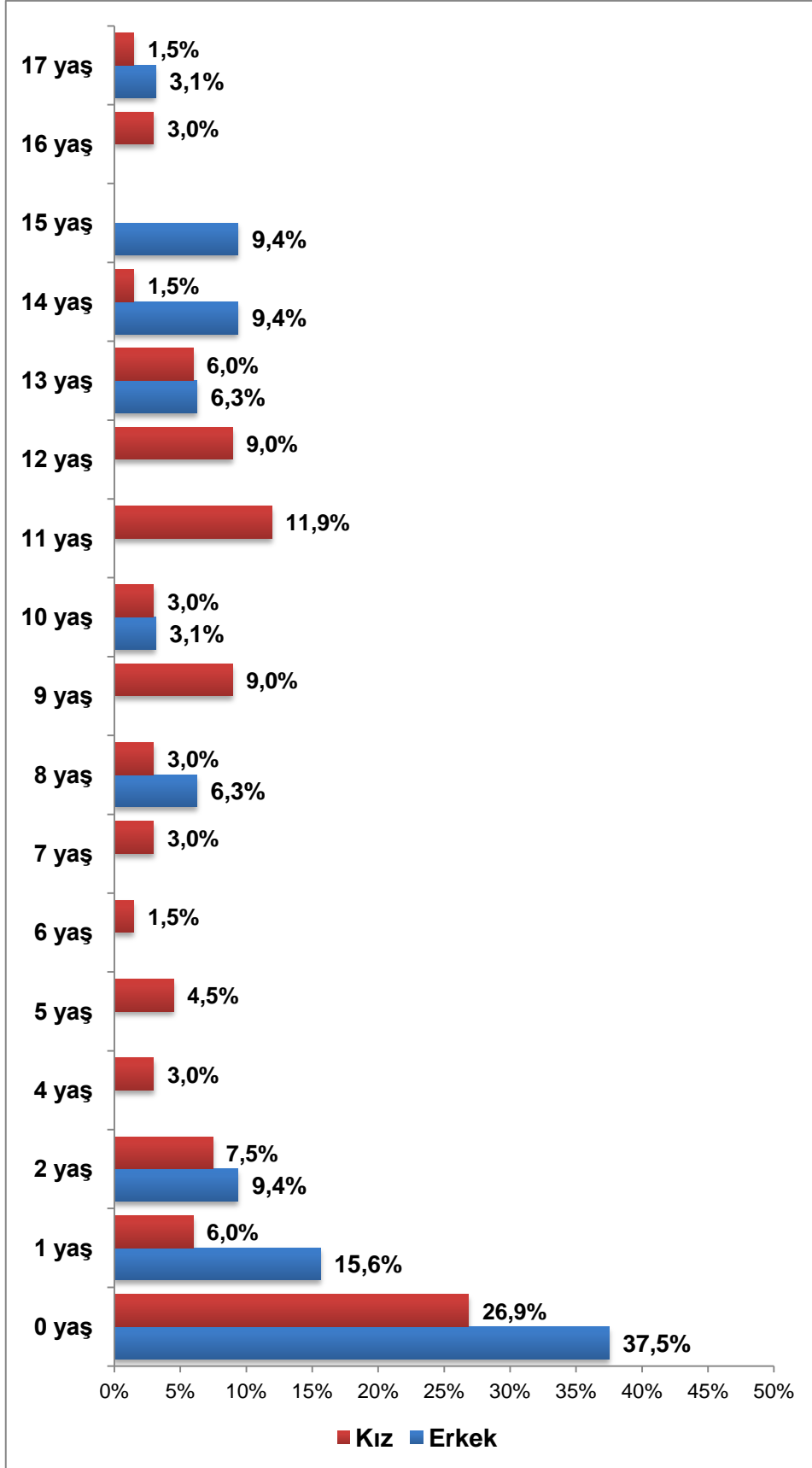
**Şekil 5:** Cinsiyet gruplarında tanı anı yaş dağılımları

Hem erkekler hem de kızlarda ilk pik yaşı 0-2 yaş idi. Prenatal tanılı hastalar 0 yaşa dahil edildi. İkinci pik erkeklerde 13-15 yaş, kızlarda ise 11-13 yaş civarında idi.

**Tablo 12:** GHT'lerin erkeklerde ve kızlarda pik yaptığı yaşlar.

Yaş	Erkek		Kız	
	n	%	n	%
0 yaş	12	37,5	18	26,9
1 yaş	5	15,6	4	6,0
2 yaş	3	9,4	5	7,5
4 yaş	0	0,0	2	3,0
5 yaş	0	0,0	3	4,5
6 yaş	0	0,0	1	1,5
7 yaş	0	0,0	2	3,0
8 yaş	2	6,3	2	3,0
9 yaş	0	0,0	6	9,0
10 yaş	1	3,1	2	3,0
11 yaş	0	0,0	8	11,9
12 yaş	0	0,0	6	9,0
13 yaş	2	6,3	4	6,0
14 yaş	3	9,4	1	1,5
15 yaş	3	9,4	0	0,0
16 yaş	0	0,0	2	3,0
17 yaş	1	3,1	1	1,5



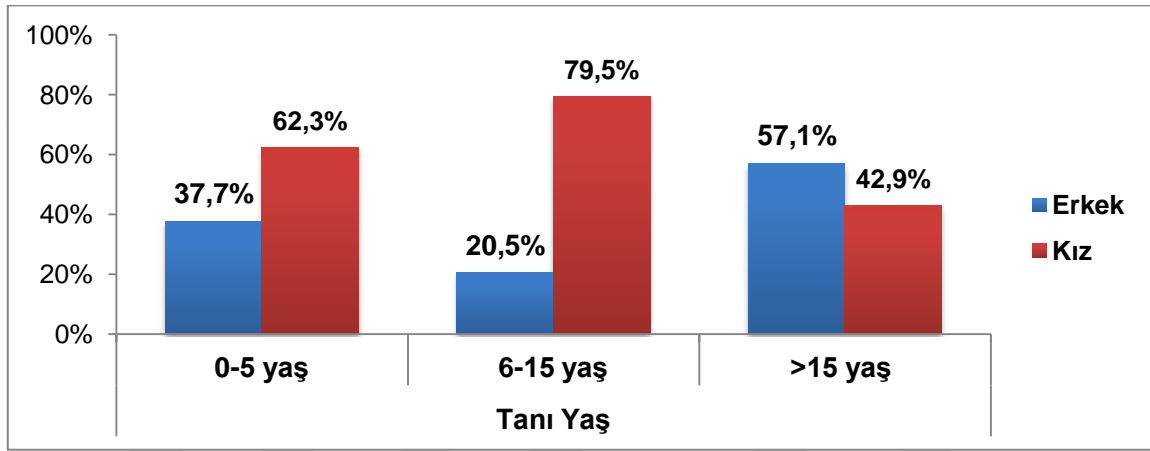


Şekil 6: GHT'lerin erkeklerde ve kızlarda pik yaptığı yaşlar

0-5 yaş ve 6-15 yaş arası olguların büyük çoğunluğu kız (%62,3; %79,5) iken 15 yaş üstünde erkek oranının daha fazla olduğu (%57,1) gözlemlendi.

**Tablo 13:** Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

		Tanı Yaş					
		0-5 yaş		6-15 yaş		>15 yaş	
Cinsiyet		n	%	n	%	n	%
Erkek		20	37,7	8	20,5	4	57,1
Kız		33	62,3	31	79,5	3	42,9



**Şekil 7:** Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

#### 4.2. Anatomik Lokalizasyon

Olguların primer tümör yerleşim yerlerine göre dağılımları değerlendirildiğinde 37 olgunun over (%37,3), 29 olgunun sakrokoksigeal/presakral (%29,3), 11 olgunun testis (%11,1), 7 olgunun intrakranial (%7,1), 7 olgunun mediasten (%7,1), 7 olgunun retroperitoneal/batın içi (%7,1), 1 olgunun boyun (%1) yerleşimli olduğu gözlemlendi.

**Tablo 14:** Primer yerleşim yeri sayı ve yüzdeleri.

Orjin Aldığı Yer	n	%
Over	37	37,3
Sakrokoksigeal/ presakral	29	29,3
Testis	11	11,1
İntrakranial	7	7,1
Mediasten	7	7,1
Retroperitoneal/ batın içi	7	7,1
Diğer (boyun)	1	1,0

Olguların %48,5'i gonadal, %51,5'i ekstragonadal yerleşimli idi.

**Tablo 15:** Olguların gonadal, ekstragonadal sayı ve yüzdeleri

	n	%
<b>Gonadal</b>	48	48,5
<b>Ekstragonadal</b>	51	51,5

Olguların yaş grupları ve cinsiyete göre gonadal, ekstragonadal dağılımları değerlendirildi;

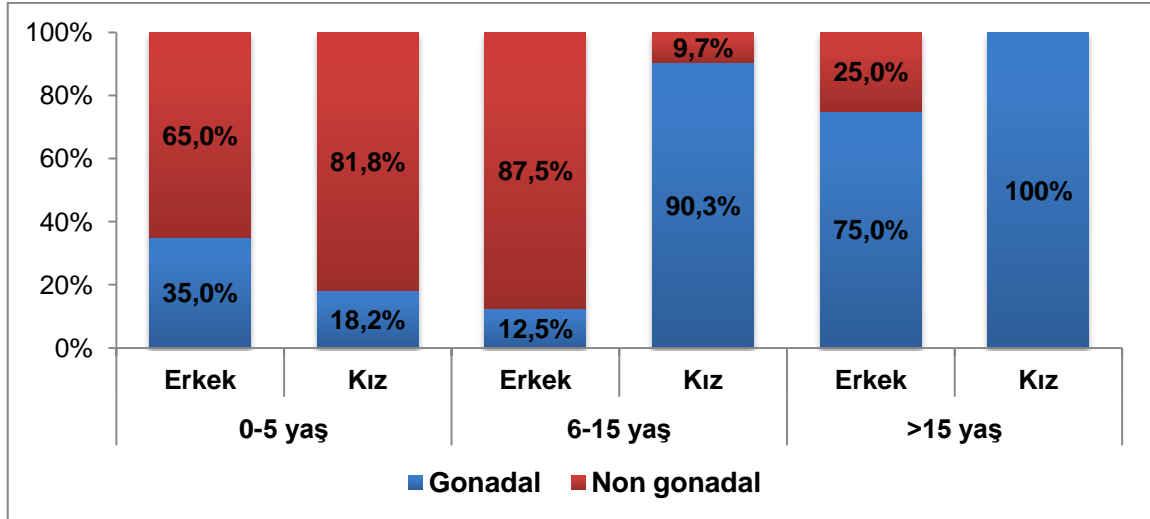
0-5 yaş arası erkek ve kızlarda ekstragonadal GHT vakalarının çoğunlukta olduğu gözlemlendi (%75,4).

6-15 yaş arası hastalarda gonadal-ekstragonadal tümör oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Erkeklerde ekstragonadal tümör oranı, kızlarda gonadal tümör oranı yüksekti.

15 yaş üstü erkeklerde %75 gonadal, %25 ekstragonadal GHT'li vaka saptanırken, kızlarda hepsi gonadal GHT idi, hiç ekstragonadal tümör gözlemlenmedi, kızlarda gonadal yerleşimli 3 vakadan biri ovotestis olarak değerlendirilen gonadoblastom vakası idi.

**Tablo 16:** Yaş gruplarına ve cinsiyete göre gonadal, ekstragonadal dağılım

			Cinsiyet				
			Erkek		Kız		
			n	%	n	%	p
<b>Tanı Yaşı</b>	<b>0-5 yaş</b>	Gonadal	7	35,0	6	18,2	0,200
		Ekstragonadal	13	65,0	27	81,8	
	<b>6-15 yaş</b>	Gonadal	1	12,5	28	90,3	<0,001
		Ekstragonadal	7	87,5	3	9,7	
	<b>&gt;15 yaş</b>	Gonadal	3	75,0	3	100	1,000
		Ekstragonadal	1	25,0	0	0,0	



**Şekil 8:** Yaş gruplarına ve cinsiyete göre gonadal, ekstragonadal dağılım

#### 4.2.1. Over germ hücre tümörleri

67 kız olgunun 37'si (%55,2) over yerleşimli idi. 37 over GHT'li hastanın 28'i (%75,6) 6-15 yaş arasında gözlemlendi, 6'sı (%16,2) 0-5 yaş, 3'ü (%8,1) 15 yaş üstünde idi. Olguların 18'i (%48,6) sağ over yerleşimli idi, 14'ü (%37,8) sol over, 5'i (%13,5) bilateral yerleşimli idi. Histopatolojik dağılımları incelendiğinde; 21 olgu (%56,7) matür kistik teratom, 4 olgu (%10,8) disgerminom, 4 olgu (%10,8) yolk sak tümör (endodermal sinüs tümörü), 4 olgu (%10,8) miks germ hücreli tümör, 3 olgu (%8,1) immatür teratom olarak gözlemlendi, 1 olgu ovotestis olarak değerlendirilen gonadoblastom vakası idi (%2,7).

**Tablo 17:** Over GHT'lerinin tanı anı yaş, yerleşim ve histopatolojik dağılımları

		Ort.±SD (Min-Maks)	
Yaş (yıl)		5,9±5,7 (0-17)	
		n	%
<b>Tanı Yaş (yıl)</b>	0-5 yaş	6	16,2
	6-15 yaş	28	75,6
	>15 yaş	3	8,1
<b>Yerleşim Yeri</b>	Sağ	18	48,6
	Sol	14	37,8
	Bilateral	5	13,5
<b>Histopatoloji</b>	Matür Kistik Teratom	21	56,7
	İmmatür Teratom	3	8,1
	Germinom	4	10,8
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinüs Tm)	4	10,8
	Miks Germ Hc Tm	4	10,8
	Gonadoblastom	1	2,7

Over GHT'lerinin 11-12 yaş aralığında pik yaptığı görüldü. Yenidoğan döneminde over GHT görülmedi.

**Tablo 18:** Over GHT'lerinin pik yaşı

		n	%
<b>Over tümörleri</b>	Tanı Yaş		
	2 yaş	1	2,7
	3 yaş	2	5,4
	4 yaş	2	5,4
	5 yaş	1	2,7
	7 yaş	2	5,4
	8 yaş	2	5,4
	9 yaş	5	13,5
	10 yaş	2	5,4
	<b>11 yaş</b>	<b>6</b>	<b>16,2</b>
	<b>12 yaş</b>	<b>6</b>	<b>16,2</b>
	13 yaş	4	10,8
	14 yaş	1	2,7
	16 yaş	2	5,4
	17 yaş	1	2,7

Over tümörlerinin yaş gruplarında histopatolojik dağılımları incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,177).

0-5 yaş arası kızların %50'si matür kistik teratom idi, bu yaş grubunda disgerminom ve gonadoblastom olgusuna rastlanmadı.

6-15 yaş arası kızların %60,7'si matür kistik teratom idi, 2.sırada %14,3 ile disgerminom, 3.sırada %10,7 ile miks GHT olduğu görüldü.

15 yaş üstünde over yerleşimli GHT'li 3 olgunun biri matür kistik teratom, biri yolk sak tümörü (endodermal sinüs tümörü), biri gonadoblastom olgusu idi.

**Tablo 19:** Over GHT'lerin tanı yaş gruplarında histopatolojik dağılımları

		Tanı yaş						p
		0-5 yaş		6-15 yaş		>15 yaş		
		n	%	n	%	n	%	
<b>Histopatoloji</b>	Matür Kistik Teratom	3	50,0	17	60,7	1	33,3	0,512
	İmmatür Teratom	1	16,7	2	7,1	0	0,0	
	Germinom	0	0,0	4	14,3	0	0,0	
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinüs Tm)	1	16,7	2	7,1	1	33,3	
	Miks Germ Hc Tm	1	16,7	3	10,7	0	0,0	
	Gonadoblastom	0	0	0	0	1	33,3	

#### 4.2.2. Testis germ hücre tümörleri

32 erkek olgunun 11'i (%34,3) testis yerleşimli idi. 11 testis GHT'li hastanın 7'si (%63,6) 0-5 yaş arasında gözlemlendi, 3'ü (%27,2) 15 yaş üstü, 1'i (%9) 6-15 yaş arasında idi. Olguların 6'sı (%54,5) sağ testis, 5'i (%45,4) sol testis yerleşimli idi, bilateral testis yerleşimli germ hücre tümörüne rastlanmadı. Histopatolojik dağılımları incelendiğinde; 3 olgu (%27,2) matür kistik teratom, 3 olgu (%27,2) yolk sak tümör (endodermal sinüs tümörü), 3 olgu (%27,2) miks germ hücreli tümör, 1 olgu (%9) immatür teratom, 1 oldu gonadoblastom (%9) olarak gözlemlendi.

**Tablo 20:** Testis GHT'lerinin tanı anı yaş, yerleşim ve histopatolojik dağılımları

		n	%
<b>Yaş (yıl)</b>	0-5 yaş	7	63,6
	6-15 yaş	1	9
	>15 yaş	3	27,2
<b>Yerleşim</b>	Sağ	6	54,5
	Sol	5	45,4
	Bilateral	0	0
<b>Histopatoloji</b>	Matür Kistik Teratom	3	27,2
	İmmatür Teratom	1	9
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	3	27,2
	Gonadoblastom	1	9
	Miks Germ Hc Tm	3	27,2

Testis germ hücre tümörlerinin 1. yaşta pik yaptığı görüldü.

**Tablo 21:** Testis GHT'lerinin pik yaşı

		N	%	
<b>Testis tümörü</b>	<b>Tanı Yaş</b>	0 yaş	1	9
		<b>1 yaş</b>	<b>4</b>	<b>36,3</b>
		2 yaş	2	18,1
		10 yaş	1	9
		15 yaş	2	18,1
		17 yaş	1	9

Testis Tümörlerinin yaş gruplarında histopatolojik sınıflamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,057$ ). 0-5 yaş arası erkeklerin 3'ü (%42,9) yolk sak tm (endodermal sinüs tm), 2'si (%28,6) matür kistik teratom idi, 1 immatür teratom (%14,3) ve 1 gonadoblastom (%14,3) olgusu görüldü, bu yaş grubunda miks GHT olgusuna rastlanmadı. 6-15 yaş arası erkeklerde tek bir olgu vardı ve matür kistik teratom idi. 15 yaş üstünde testis yerleşimli GHT'li 3 olgunun üçü de miks GHT (%100) idi, diğer GHT'lere rastlanmadı.

**Tablo 22:** Testis GHT'lerinin tanı yaş gruplarında histopatolojik dağılımları

		Tanı yaşı						
		0-5 yaş		6-15 yaş		>15 yaş		
		n	%	n	%	n	%	p
<b>Histopatoloji</b>	Matür Kistik Teratom	2	28,6	1	100	0	0,0	0,057
	İmmatür Teratom	1	14,3	0	0,0	0	0,0	
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinüs Tm)	3	42,9	0	0,0	0	0,0	
	Gonadoblastom	1	14,3	0	0,0	0	0	
	Miks Germ Hc Tm	0	0,0	0	0,0	3	100	

#### 4.2.3. Ekstragonadal germ hücre tümörleri

99 olgunun 51'i (%51,5) ekstragonadal yerleşimli GHT idi. 51 ekstragonadal GHT'li hastanın 40'ı (%78,4) 0-5 yaş arasında gözlemlendi, 10'u (%19,6) 6-15 yaş arasında, 1'i (%2) 15 yaş üstünde idi. Olguların 29'u (%56,9) sakrokoksigeal/presakral, 7'si (%13,7) intrakranial, 7'si (%13,7) mediasten, 7'si (%13,7) retroperitoneal/batın içi, 1'i (%2) boyun yerleşimli idi.

**Tablo 23:** Ekstragonadal GHT'lerinin tanı anı yaş ve yerleşim yeri dağılımı

		n	%
<b>Tanı Yaş (yıl)</b>	0-5 yaş	40	78,4
	6-15 yaş	10	19,6
	>15 yaş	1	2,0
<b>Orjin Aldığı Yer</b>	Sakrokoksigeal/ presakral	29	56,9
	İntrakranial	7	13,7
	Mediasten	7	13,7
	Retroperitoneal/ batın içi	7	13,7
	Diğer (boyun)	1	2,0

Ekstragonadal GHT'lerin yenidoğan döneminde pik yaptığı görüldü.

**Tablo 24:** Ekstragonadal GHT'lerinin pik yaşı

		n	%	
<b>Ekstragonadal</b>	Yaş	<b>0 yaş</b>	<b>29</b>	<b>56,9</b>
		1 yaş	5	9,8
		2 yaş	5	9,8
		4 yaş	1	2,0
		8 yaş	2	3,9
		9 yaş	1	2,0
		11 yaş	2	3,9
		13 yaş	2	3,9
		14 yaş	3	5,9
		15 yaş	1	2,0

Ekstragonadal GHT'lerin primer tümör yerleşim yerlerine göre pik yaşları değerlendirildi; intrakranial tümörlerin 6-15 yaş aralığında, mediastinal, retroperitoneal, sakrokoksigeal GHT'lerinin yenidoğan döneminde pik yaptığı görüldü. Tek bir boyun yerleşimli GHT de yenidoğan döneminde görüldü.

**Tablo 25:** Ekstragonadal GHT'lerinin lokalizasyonlarına göre pik yaşları

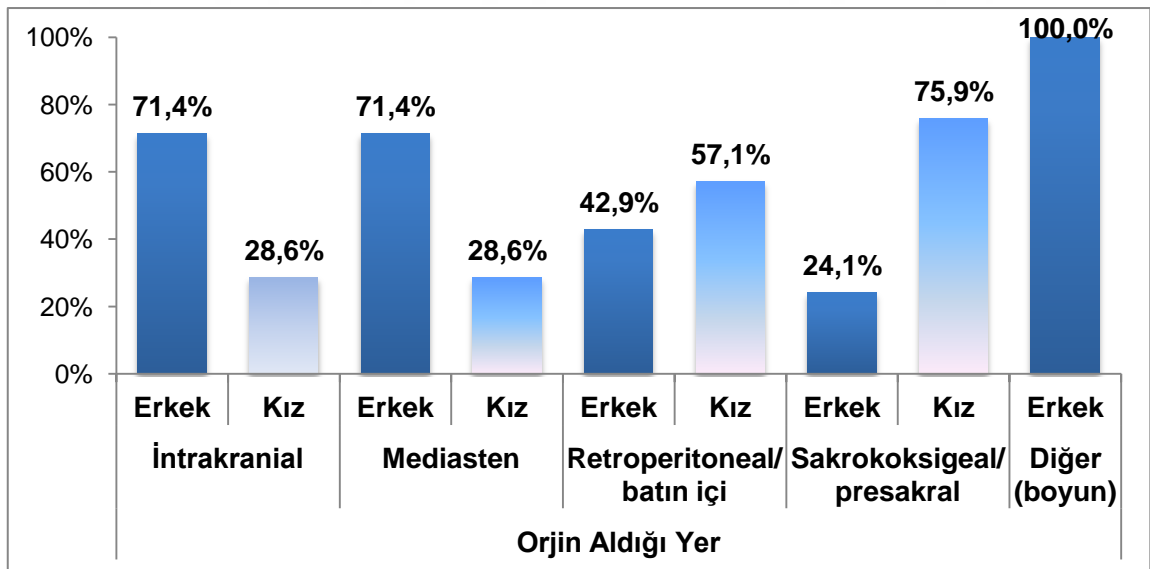
		n	%	
<b>Orjin Aldığı Yer</b>	İntrakranial	Tanı Yaş <b>8 yaş</b>	<b>2</b>	<b>28,6</b>
		<b>11 yaş</b>	<b>2</b>	<b>28,6</b>
		13 yaş	1	14,3
		<b>14 yaş</b>	<b>2</b>	<b>28,6</b>
	Mediasten	Tanı Yaş <b>0 yaş</b>	<b>3</b>	<b>42,9</b>
		1 yaş	1	14,3
		13 yaş	1	14,3
		14 yaş	1	14,3
		15 yaş	1	14,3
	Retroperitoneal/ batın içi	Tanı Yaş <b>0 yaş</b>	<b>4</b>	<b>57,1</b>
		1 yaş	1	14,3
		2 yaş	2	28,6
	Sakrokoksigeal/ presakral	Tanı Yaş <b>0 yaş</b>	<b>21</b>	<b>72,4</b>
		1 yaş	3	10,3
		2 yaş	3	10,3
		4 yaş	1	3,4
9 yaş		1	3,4	
Diğer (boyun)	Tanı Yaş <b>0 yaş</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	



Ekstragonadal GHT'lerin lokalizasyonlarına göre cinsiyet dağılımları değerlendirildi; intrakranial yerleşimli 7 olgunun 5'i erkek (%71,4), 2'si kız (%28,6), mediasten yerleşimli 7 olgunun 5'i erkek (%71,4), 2'si kız (%28,6), retroperitoneal/batın içi yerleşimli 7 olgunun 3'ü erkek (%42,9), 4'ü kız (%57,1), sakrokoksigeal/presakral yerleşimli 29 olgunun 7'si erkek (%24,1), 22'si kız (%75,9), tek bir boyun yerleşimli olgu da erkek idi.

**Tablo 26:** Ekstragonadal GHT'lerinin yerleşim yerlerine göre cinsiyet dağılımı

Orjin Aldığı Yer	Cinsiyet	n	%
İntrakranial	Erkek	5	71,4
	Kız	2	28,6
Mediasten	Erkek	5	71,4
	Kız	2	28,6
Retroperitoneal/ batın içi	Erkek	3	42,9
	Kız	4	57,1
Sakrokoksigeal/ presakral	Erkek	7	24,1
	Kız	22	75,9
Diğer (boyun)	Erkek	1	100



**Şekil 9:** Ekstragonadal GHT'lerinin yerleşim yerlerine göre cinsiyet dağılımı

Ekstragonadal GHT'lerinin yerleşim yerlerine göre histopatolojik dağılımları incelendi; intrakranial yerleşimli 7 olgunun 6'sı (%85,7) germinom, 1'i (%14,3) miks GHT, mediasten yerleşimli 7 olgunun 6'sı (%85,7) matür kistik teratom, 1'i (%14,3) yolk sak tümörü retroperitoneal/batın içi yerleşimli 7 olgunun 3'ü (%42,9) matür kistik teratom, 3'ü (%42,9) immatür teratom, 1'i (%14,3) yolk sak tümörü idi, sakrokoksigeal/presakral yerleşimli 29 olgunun 22'si (%75,9) matür kistik teratom, 4'ü (%13,8) yolk sak tümörü, 2'si (%6,9) immatür teratom, 1'i (%3,4) miks GHT, boyun yerleşimli tek olgu immatür teratom idi.

**Tablo 27:** Ekstragonadal GHT'lerin yerleşim yerlerine göre histopatolojik dağılımı

Orjin Aldığı Yer	Histopatolojisi	n	%
<b>İntrakranial</b>	Germinom	6	85,7
	Miks Germ Hc Tm	1	14,3
<b>Mediasten</b>	Matür Kistik Teratom	6	85,7
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	1	14,3
<b>Retroperitoneal/ batın içi</b>	Matür Kistik Teratom	3	42,9
	İmmatür Teratom	3	42,9
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	1	14,3
<b>Sakrokoksigeal/ presakral</b>	Matür Kistik Teratom	22	75,9
	İmmatür Teratom	2	6,9
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	4	13,8
	Miks Germ Hc Tm	1	3,4
<b>Diğer (boyun)</b>	İmmatür Teratom	1	100

Ekstragonadal tümörlerin yaş gruplarında cinsiyet dağılım oranları değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,046$ ). 0-5 yaş arası kız cinsiyet oranı, 6-15 yaş ve 15 yaş üzerinde erkek cinsiyet oranı yüksekti.

**Tablo 28:** Ekstragonadal GHT'lerin yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları

Tanı Yaş	Cinsiyet	n	%	p
<b>0-5 yaş</b>	Erkek	13	32,5	<b>0,046</b>
	Kız	27	67,5	
<b>6-15 yaş</b>	Erkek	7	70,0	
	Kız	3	30,0	
<b>&gt;15 yaş</b>	Erkek	1	100	
	Kız	0	0,0	

Ekstragonadal tümörlerin tanı yaşı gruplarında cinsiyetlere göre yerleşim yerleri değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 0-5 yaş arası hem kız hem erkeklerde sakrokoksigeal bölge ilk sırada idi, 6-15 yaş arasında hem kız hem erkeklerde intrakranial bölge ilk sırada idi, 15 yaş üstü tek ekstragonadal erkek olgu mediasten yerleşimli idi. İntrakranial yerleşimli 7 olgunun 6'sı (%85,7) pineal bölge, 1'i (%14,3) bazal ganglion yerleşimli idi.

**Tablo 29:** Ekstragonadal GHT'lerin yaş gruplarında cinsiyete göre yerleşim yeri dağılımı

Tanı Yaş	Orjin Aldığı Yer	Erkek		Kız		p
		n	%	n	%	
0-5 yaş	Mediasten	2	15,4	2	7,4	0,280
	Retroperitoneal/ batın içi	3	23,1	4	14,8	
	Sakrokoksigeal/ presakral	7	53,8	21	77,8	
	Diğer (boyun)	1	7,7	0	0,0	
6-15 yaş	İntrakranial	5	71,4	2	66,7	0,361
	Mediasten	2	28,6	0	0,0	
	Sakrokoksigeal/ presakral	0	0,0	1	33,3	
>15 yaş	Mediasten	1	100			

**Tablo 30:** İntrakranial GHT'lerin yerleşim yerleri

		n	%
İntrakranial lokalizasyon	Pineal bölge	6	85,7
	Bazal ganglionlar	1	14,3

Primer tümör yerleşim bölgeleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde intrakranial ve mediasten yerleşimli olguların erkeklerde, sakrokoksigeal/presakral yerleşimli olguların kızlarda daha sık olduğu, retroperitoneal/batın içi yerleşimli olguların kız ve erkeklerde yakın oranda olduğu görüldü.

**Tablo 31:** Primer tümör yerleşim bölgelerinin cinsiyete göre dağılımı

Orjin Aldığı Yer		Cinsiyet				p
		Erkek		Kız		
		n	%	n	%	
İntrakranial	İntrakranial	5	15,6	2	3,0	<0,001
	Mediasten	5	15,6	2	3,0	
	Retroperitoneal/ batın içi	3	9,4	4	6,0	
	Sakrokoksigeal/ presakral	7	21,9	22	32,8	
	Over	0	0,0	37	55,2	
	Testis	11	34,4	0	0,0	
	Diğer (boyun)	1	3,1	0	0,0	

Yaş gruplarında primer tümör yerleşim bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). 0-5 yaş grubunda sakrokoksigeal/ presakral , 6-15 yaş grubunda over, >15 yaş grubunda testis ve over tümörü oranı yüksekti.

**Tablo 32:** Primer tümör yerleşim bölgelerinin yaş gruplarına göre dağılımı

		Yaş						p
		0-5 yaş		6-15 yaş		>15 yaş		
		n	%	n	%	n	%	
<b>Orjin Aldığı Yer</b>	İntrakranial	0	0,0	7	17,9	0	0,0	<0,001
	Mediasten	4	7,5	2	5,1	1	14,3	
	Retroperitoneal/ batin içi	7	13,2	0	0,0	0	0,0	
	Sakrokoksigeal/ presakral	28	52,8	1	2,6	0	0,0	
	Over	6	11,3	28	71,8	3	42,9	
	Testis	7	13,2	1	2,6	3	42,9	
	Diğer (boyun)	1	1,9	0	0,0	0	0,0	

### 4.3. Histopatolojik Dağılım

99 GHT'li olgunun 55'i matür kistik teratom, 13'ü yolk sak tümörü, 10'u immatür teratom, 10'u germinom, 9'u miks GHT ve 2 tanesi gonadoblastom idi.

**Tablo 33:** GHT'lerin genel histopatolojik dağılımları

		n	%
<b>Histopatolojisi</b>	Matür Kistik Teratom	55	55,6
	İmmatür Teratom	10	10,1
	Germinom	10	10,1
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	13	13,1
	Gonadoblastom	2	2,0
	Miks Germ Hc Tm	9	9,1

Miks GHT'lerde baskın ve en malign olup tedaviyi şekillendiren alt gruplar incelendi; 9 miks GHT olgusunun 4'ünde (%44,4) yolk sak tümörü, 3'ünde (%33,3) embriyonal karsinom, 2'sinde (%22,2) germinom histopatolojik alt grupları baskındı.

**Tablo 34:** Miks GHT'lerin tedaviyi şekillendiren histopatolojik alt grupları

		n	%
<b>Miks Germ Hücre Tm Tedaviyi Şekillendiren Histopatoloji</b>	Germinom	2	22,2
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	4	44,4
	Embriyonal Karsinom	3	33,3

Germinom histopatolojisine sahip 10 hasta alt grup açısından değerlendirildi; 6 hasta (%60) gonad dışı yerleşimli olup germinom tanılı, 4 hasta (%40) over yerleşimli olup disgerminom tanılı idi, seminom olgusuna rastlanmadı.

**Tablo 35:** Germinom alt grup değerlendirmesi

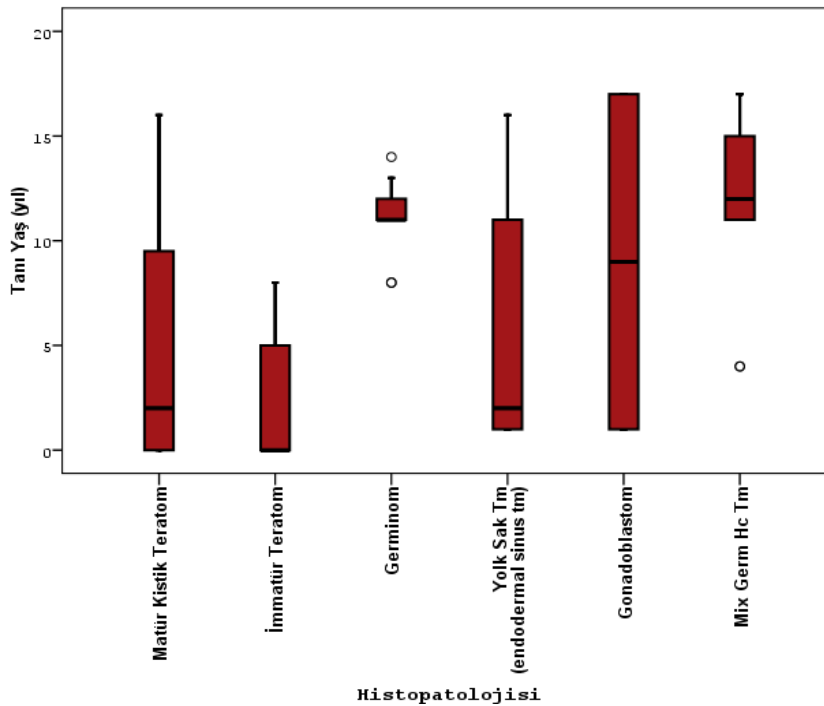
		n	%
<b>Germinom Alt Sınıf</b>	Germinom	6	60,0
	Disgerminom	4	40,0

Histopatolojilerde tanı yaşı, ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Matür kistik teratom ve immatür teratomların tanı yaşı ortalamaları germinom, yolk sak tümörü, miks GHT'lere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

**Tablo 36:** Histopatolojilerde tanı yaşı ortalamaları ve dağılımı

		Yaş (yıl)		
		Ort.±SD	Min-Maks	P**
<b>Histopatolojisi</b>	Matür Kistik Teratom	4,8±5,5	0-16	0,001
	İmmatür Teratom	2,1±3,2	0-8	
	Germinom	11,1±1,9	8-14	
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	5,2±5,7	1-16	
	Gonadoblastom*	9,0±11,3	1-17	
	Miks Germ Hc Tm	11,6±4,7	4-17	

\*Analize dahil edilmemiştir. \*\*Kruskal Wallis



**Şekil 10:** Histopatolojilerde tanı yaşı ortalamaları ve dağılımı

GHT'li hastaların histopatolojilerine göre cinsiyet dağılımı değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,613).

**Tablo 37:** GHT'li hastaların histopatolojilerine göre cinsiyet dağılımı

		Cinsiyet				p
		Erkek		Kız		
		n	%	n	%	
<b>Histopatolojisi</b>	Matür Kistik Teratom	14	25,5	41	74,5	0,613
	İmmatür Teratom	4	40,0	6	60,0	
	Germinom	4	40,0	6	60,0	
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	5	38,5	8	61,5	
	Gonadoblastom	1	50,0	1	50,0	
	Miks Germ Hc Tm	4	44,4	5	55,6	

GHT'li hastaların histopatolojilerine göre anatomik dağılımları değerlendirildi; matür kistik teratomlar en sık sakrokoksigeal bölge ve overde görüldü, immatür teratomlar over ve retroperitoneal bölgede ilk sırada idi, germinomlar sadece intrakranial ve overde görüldü, yolk sak tümörleri sakrokoksigeal bölge ve gonadlarda ön sıradaydı, miks GHT'ler en sık gonadlarda görüldü.

**Tablo 38:** GHT'li hastaların histopatolojilerine göre anatomik dağılımları

		Orjin Aldığı Yer							
		Intrakranial	Mediasten	Retroperitoneal/ batın içi	Sakrokoksigeal/ presakral	Over	Testis	Diğer (boyun)	
<b>Histopatolojisi</b>	<b>Matür Kistik Teratom</b>	n	0	6	3	22	21	3	0
		%	0,0	10,9	5,5	40,0	38,2	5,5	0,0
	<b>İmmatür Teratom</b>	n	0	0	3	2	3	1	1
		%	0,0	0,0	30,0	20,0	30,0	10,0	10,0
	<b>Germinom</b>	n	6	0	0	0	4	0	0
		%	60,0	0,0	0,0	0,0	40,0	0,0	0,0
	<b>Yolk Sak Tm(Endodermal Sinus Tm)</b>	n	0	1	1	4	4	3	0
		%	0,0	7,7	7,7	30,8	30,8	23,1	0,0
	<b>Gonadoblastom</b>	n	0	0	0	0	1	1	0
		%	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0	0,0
	<b>Miks Germ Hc Tm</b>	n	1	0	0	1	4	3	0
		%	11,1	0,0	0,0	11,1	44,4	33,3	0,0

GHT'li hastaların histopatolojilerine göre erkeklerde anatomik dağılımları değerlendirildi; matür kistik teratomlar en sık sakrokoksigeal bölge ve mediastende görüldü, immatür teratomlar yakın dağılımdaydı, germinomlar sadece intrakranial bölgede görüldü, seminom olgusu yoktu, yolk sak tümörleri ve miks GHT'ler en sık testiste izlendi.

**Tablo 39:** Histopatolojilerine göre erkeklerde GHT'lerin anatomik dağılımları

Erkek		Orjin Aldığı Yer						
		İntrakranial	Mediasten	Retroperitoneal/ batın içi	Sakrokoksigeal/ presakral	Testis	Diğer (boyun)	
Histopatolojisi	<b>Matür Kistik Teratom</b>	n	0	4	1	6	3	0
		%	0,0	28,6	7,1	42,9	21,4	0,0
	<b>İmmatür Teratom</b>	n	0	0	1	1	1	1
		%	0,0	0,0	25,0	25,0	25,0	25,0
	<b>Germinom</b>	n	4	0	0	0	0	0
		%	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	<b>Yolk Sak Tm (endodermal sinus tm)</b>	n	0	1	1	0	3	0
		%	0,0	20,0	20,0	0,0	60,0	0,0
	<b>Gonadoblastom</b>	n	0	0	0	0	1	0
		%	0,0	0,0	0,0	0,0	100	0,0
	<b>Miks Germ Hc Tm</b>	n	1	0	0	0	3	0
		%	25,0	0,0	0,0	0,0	75,0	0,0

GHT'li hastaların histopatolojilerine göre kızlarda anatomik dağılımları değerlendirildi; matür kistik teratomlar en sık over ve ikinci sırada sakrokoksigeal bölgede görüldü, immatür teratomlar yakın dağılımdaydı, germinomlar over ve intrakranial bölgede görüldü, yolk sak tümörü en sık over ve sakrokoksigeal bölgede, miks GHT'ler en sık overde izlendi.

**Tablo 40:** Histopatolojilerine göre kızlarda GHT'lerin anatomik dağılımları

Kız	Orjin Aldığı Yer					Over
	intrakranial	Mediasten	Retroperitoneal/ batın içi	Sakrokoksigeal/ presakral		
<b>Matür Kistik Teratom</b>	n	0	2	2	16	21
	%	0,0	4,9	4,9	39,0	51,2
<b>İmmatür Teratom</b>	n	0	0	2	1	3
	%	0,0	0,0	33,3	16,7	50,0
<b>Germinom</b>	n	2	0	0	0	4
	%	33,3	0,0	0,0	0,0	66,7
<b>Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)</b>	n	0	0	0	4	4
	%	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0
<b>Gonadoblastom</b>	n	0	0	0	0	1
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	100
<b>Miks Germ Hc Tm</b>	n	0	0	0	1	4
	%	0,0	0,0	0,0	20,0	80,0

#### 4.4. Başvuru Şikayetleri

Over GHT'lerinin en sık ağrı şikayeti ile geldiği gözlemlendi.

**Tablo 41:** Over GHT'lerinin başvuru şikayetleri

	n	%
<b>Over Tümörlerinin Başvuru Şikayeti</b>		
Ağrı	26	70,2
İdrar kaçırma/ yapamama	4	10,8
Kitle / Şişlik	2	5,4
Adet düzensizliği/ vajinal kanama	2	5,4
İnsidental	1	2,7
Gaita kaçırma/ yapamama	1	2,7
Güçsüzlük/ yürüyememe	1	2,7



Testis GHT'lerinin en sık skrotal kitle/şişlik şikayeti ile geldiği gözlemlendi.

**Tablo 42:** Testis GHT'lerinin başvuru şikayetleri

		n	%
<b>Testis Tümörlerinin Başvuru Şikayeti</b>	Kitle / Şişlik	10	90,9
	Ağrı	1	9,1

Ekstragonadal GHT'lerinde lokalizasyonlarına göre başvuru şikayetleri değerlendirildi; intrakranial tümörlerin en sık baş ağrısı/görme problemleri ile, mediasten yerleşimli tümörlerin en sık öksürük/solunum sıkıntısı ile geldiği görüldü, sakrokoksigeal bölge yerleşimli tümörlerin %58,6'si prenatal tanı almıştı, retroperitoneal/batın içi yerleşimli 3 olgu da farklı şikayetlerle gelmişti ve biri uzamış sarılık idi, boyun tümörü olan tek olgu da prenatal tanı idi.

**Tablo 43:** Ekstragonadal GHT'lerinin başvuru şikayetleri

		n	%
<b>İntrakranial Tümörlerin Başvuru Şikayeti</b>	Baş ağrısı/ görme problemi	5	71,4
	Yüz felci	1	14,3
	Güçsüzlük/ yürüyememe	1	14,3
<b>Mediasten Tümörlerinin Başvuru Şikayeti</b>	Öksürük/ solunum sıkıntısı	6	85,7
	İnsidental	1	14,3
<b>Retroperitoneal/ batın içi Tümörlerin Başvuru Şikayeti</b>	Kitle / Şişlik	4	57,1
	Prenatal tanı	1	14,3
	Güçsüzlük/ yürüyememe	1	14,3
	Uzamış sarılık	1	14,3
<b>Sakrokoksigeal / Presakral Tümörlerin Başvuru Şikayeti</b>	Prenatal tanı	17	58,6
	Kitle / Şişlik	9	31,0
	İnsidental	1	3,4
	İdrar kaçırma/ yapamama	1	3,4
	Güçsüzlük/ yürüyememe	1	3,4
<b>Diğer (boyun) Tümörlerin Başvuru Şikayeti</b>	Prenatal tanı	1	100

#### 4.5. Tümör Belirteç Yükseklikleri

Tanı anı tümör belirteç yükseklikleri değerlendirildi; AFP'nin 79 hastanın 19'unda (%24,1),  $\beta$ -HCG'nin 73 hastanın 7'sinde (%9,6), AFP ve  $\beta$ -HCG beraber yüksekliklerinin 73 hastanın 1'inde (%1,4), LDH'nin 57 hastanın 12'sinde (%21,1) yüksek olduğu saptandı. Tanı anı tümör belirteç seviyeleri belli olmayan hastalar kayıp data olarak değerlendirildi.

**Tablo 44:** GHT'lerde tanı anı tümör belirteç yükseklikleri

Tanı Anı Tümör Markerları		n	%
AFP	Normal	60	75,9
	Yüksek	19	24,1
	Total	79	100
beta HCG	Normal	66	90,4
	Yüksek	7	9,6
	Total	73	100
AFP&beta HCG	Normal	72	98,6
	Yüksek	1	1,4
	Total	73	100
LDH	Normal	45	78,9
	Yüksek	12	21,1
	Total	57	100

Histopatolojilerine göre tanı anı tümör belirteç yükseklikleri değerlendirildi; histolojik tiplerin AFP ve  $\beta$ -HCG yükseklik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$   $p = 0,023$ ). Yolk sak tümörlerinde AFP, miks GHT'lerde  $\beta$ -HCG yüksekti.

**Tablo 45:** Histopatolojilerine göre tanı anı tümör belirteç yükseklikleri

Histopatolojisi Tip	Tanı Anı Tümör Markerları Yükseklikleri							
	AFP		beta HCG		AFP&beta HCG		LDH	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Matür Kistik Teratom	4	8,9	2	4,9	0	0,0	5	14,7
İmmatür Teratom	2	20,0	1	11,1	0	0,0	2	28,6
Germinom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7
Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	12	100	1	11,1	1	8,3	3	50,0
Gonadoblastom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Miks Germ Hc Tm	1	33,3	3	60,0	0	0,0	1	33,3
<b>p</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,023</b>		0,445		0,330

Primer tümör yerleşim yerlerine göre tanı anı tümör belirteç yükseklikleri de değerlendirildi; ancak anlamlı fark saptanmadı.

#### 4.6. Predispozan Faktörler

Testis tümörleri için inmemiş testis sıklığı değerlendirildi; 11 testis tümörlü olgunun 3'ünde (%27,2) inmemiş testis öyküsü mevcuttu (aynı ve karşı taraf). Akraba evliliği ve aile hikayesi açısından yeterli veri yoktu (kayıp data) ve anlamlı istatistiksel sonuç bulunamadı.

**Tablo 46:** Predispozan faktörler

	İnmemiş testis öyküsü		Akraba evliliği		Aile Hikayesi	
	n	%	n	%	n	%
<b>Over</b>	0	0	4	22,2	2	10,5
<b>Testis</b>	3	27,2	0	0,0	1	9,1
<b>Ekstragonadal</b>						
İntrakranial	0	0,0	0	0,0	1	16,7
Mediasten	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Retroperitoneal/ batın içi	0	0,0	2	33,3	0	0,0
Sakrokoksigeal/ presakral	0	0,0	4	16,7	0	0,0
<b>Diğer (boyun)</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0

#### 4.7. Evreleme ve Gradeleme

Matür kistik teratomlarda evrelendirme yapılmadı, immatür teratomlarda gradeleme yapıldı; 8 immatür teratomlu hastanın 3'ü grade1 (%37,5), 3'ü grade 3 (%37,5), 2'si grade 2 (%25) idi. Diğer GHT'lerin evrelemesi; 10 germinom olgusunun 8'i evre 3 (%80), 1'i evre 2 (%10), 1'i evre 1 (%10) idi. 13 yolk sak tümörlü olgunun 6'sı evre 3 (%46,2), 2'si evre 4 (%15,4), 2'si evre 2 (%15,4), 3'ü evre 1 (%23,1) idi. 2 gonadoblastom olgusunun ikisi de evre 1'di. 9 miks germ hücreli tümörün 4'ü evre 3 (%44,4), 4'ü evre 1 (%44,4), 1'i evre 2 (%11,1) idi. Evre 4 iki olgunun ikisi de yolk sak tümörü idi.

**Tablo 47:** GHT'lerde evrelendirmenin histopatolojik dağılımı

		Evre							
		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Histopatolojisi</b>	Germinom	1	10,0	1	10,0	8	80,0	0	0,0
	Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)	3	23,1	2	15,4	6	46,2	2	15,4
	Gonadoblastom	2	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Miks Germ Hc Tm	4	44,4	1	11,1	4	44,4	0	0,0

**Tablo 48:** İmmatür teratomlarda gradeleme

		Grade					
		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
		n	%	n	%	n	%
<b>Histopatolojisi</b>	İmmatür Teratom	3	37,5	2	25,0	3	37,5

Primer yerleşim yerlerine göre evre dağılımları incelendi; nonteratomatöz 13 over tümörlü olgunun 4'ü evre 1 (%30,7) (1 yolk sak tm, 1 miks germ hc tm, 1 disgerminom, 1 gonadoblastom), 3'ü evre 2 (%23) (1 yolk sak tm, 1 miks germ hc tm, 1 disgerminom), 6'sı evre 3 (%46,1) (2 yolk sak tm, 2 miks germ hc tm, 2 disgerminom) idi. Nonteratomatöz 7 testis tümörlü olgunun 5'i evre 1 (%71,4) (2 yolk sak tm, 2 miks germ hc tm, 1 gonadoblastom), 1'i evre 2 (%14,2) (yolk sak tm), 1'i evre 3 (%14,2) (1 miks germ hc tm) idi. İntrakranial yerleşimli 7 olgunun 6'sı evre 3 (%85,7) (hepsi germinom), 1'i evre 1 (%14,3) (miks germ hc tm) idi. Mediasten yerleşimli nonteratomatöz tek olgu evre 3 ve yolk sak tümörü idi. Retroperitoneal yerleşimli nonteratomatöz tek olgu evre 3 ve yolk sak tümörü idi. Sakrokoksigeal yerleşimli nonteratomatöz 5 olgunun 3'ü evre 3 (%60) (2 yolk sak tm, 1 miks germ hc tm), 2'si evre 4 (%40) (İkisi de yolk sak tm) idi.

**Tablo 49:**GHT'lerde evrelendirmenin yerleşim yerlerine göre dağılımı

		Evresi							
		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Over</b>		4	30,7	3	23	6	46,1	0	0
<b>Testis</b>		5	71,4	1	14,2	1	14,2	0	0
<b>Ekstragonadal</b>	İntrakranial	1	14,3	0	0,0	6	85,7	0	0
	Mediasten	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0
	Retroperitoneal/ batın içi	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0
	Sakrokoksigeal/ presakral	0	0,0	0	0,0	3	60	2	40

## 4.8. Tedavi

### 4.8.1. Cerrahi tedavi

99 GHT'li hastanın 90'ına (%90,9) total kitle eksizyonu yapılırken 9'una parsiyel kitle eksizyonu veya sadece biyopsi yapılabildi. Over GHT'li 37 hastanın 19'suna (%51,3) (7 matür kistik teratom, 1 immatür teratom, 4 disgerminom, 3 yolk sak tm, 1 gonadoblastom) kitle eksizyonu ile beraber ooferektomi/salpingooferektomi yapıldı. Testis GHT'li 11 hastanın 8'ine (%72,7) (3 yolk sak tm, 3 miks germ hc tm, 1 immatür teratom, 1 gonadoblastom) kitle eksizyonu ile beraber orşiektomi yapıldı. Sadece total kitle eksizyonu yapılan over ve testis tümörleri teratomatöz vakalardı.

**Tablo 50:** GHT'lerde cerrahi tedavi

		n	%
<b>Cerrahi Tedavi</b>	Parsiyel kitle eksizyonu veya biyopsi	9	9,1
	Total kitle eksizyonu	90	90,9
<b>Operasyon Şeması</b>	Total Kitle Eksizyonu	63	
	Kitle Eksizyonu+ ooferektomi/salpingooferektomi	19	
	Kitle eksizyonu+ Orşiektomi	8	

İntrakranial yerleşimli 7 olgunun sadece biri total çıkartılabildi, 6 olguya sadece biyopsi veya subtotal eksizyon yapıldı.

**Tablo 51:** GHT'lerde yerleşim yerine göre cerrahi tedavi

	Operasyon Şeması							
	Subtotal rezeksiyon veya biyopsi		Total Kitle Eksizyonu		Kitle Eksizyonu+ ooferektomi/salping ooferektomi		Kitle eksizyonu+ Orşiektomi	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Over</b>	0	0,0	18	48,7	19	51,3	0	0,0
<b>Testis</b>	0	0,0	3	27,3	0	0,0	8	72,7
<b>Ekstragonadal</b>								
İntrakranial	6	85,7	1	14,3	0	0,0	0	0,0
Mediasten	0	0,0	7	100	0	0,0	0	0,0
Retroperitoneal/ batın içi	1	14,3	6	85,7	0	0,0	0	0,0
Sakrokoksigeal/ presakral	2	6,9	27	93,1	0	0,0	0	0,0
<b>Diğer (boyun)</b>	0	0,0	1	100	0	0,0	0	0,0

#### 4.8.2. Kemoterapi

99 GHT'li hastanın 26'sı KT aldı, 73 hasta almadı.

**Tablo 52:** GHT'lerde kemoterapi alımı

		n	%
<b>KT</b>	(-)	73	73,7
	(+)	26	26,3

KT alan ve almayan hastaların histopatolojileri değerlendirildi; matür kistik teratomların hiç biri ve iki gonadoblastom vakası da KT almadı, 10 immatür teratom tanılı hastanın 1'i (%10) KT aldı ve grade 2 idi. 10 germinom tanılı hastanın 8'i (%80) , 13 yolk sak tümör tanılı hastanın 11'i (%84,6), 9 miks GHT'li hastanın 6'sı (%66,6) KT aldı.

KT alan hastaların %3,8'i immatür teratom, %30,8'i germinom, %42,3'ü yolk sak tümörü, %23,1'i miks GHT'li olgular idi.

Evre 1 olan 10 hastanın 2'si (%20), evre 2 olan 4 hastanın hepsi (%100), evre 3 olan 18 hastanın 17'si (%94,4), evre 4 olan 2 hastanın ikisi de KT aldı. Evre 3 olup KT almayan tek olgu intrakranial yerleşimli germinom olgusu idi ve tedaviye RT ile devam edildi.

KT alan hastaların %8'i evre 1, %16'sı evre 2, %68'i evre 3, %8'i evre 4 idi.

**Tablo 53:** Kemoterapi alan/ almayan hastaların histopatolojik ve evre dağılımları

		<b>KT</b>				<b>p</b>
		<b>(-)</b>		<b>(+)</b>		
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Histopatoloji</b>	Matür Kistik Teratom	55	75,3	0	0,0	<b>&lt;0,001</b>
	İmmatür Teratom	9	12,3	1	3,8	
	Germinom	2	2,7	8	30,8	
	Yolk Sak Tm(Endodermal Sinus Tm)	2	2,7	11	42,3	
	Gonadoblastom	2	2,7	0	0,0	
	Miks Germ Hc Tm	3	4,1	6	23,1	
<b>Evresi</b>	Evre 1	8	88,8	2	8	
	Evre 2	0	0,0	4	16	
	Evre 3	1	11,2	17	68	
	Evre 4	0	0,0	2	8	

KT alan hastaların lokalizasyon dağılımları değerlendirildi; 37 over yerleşimli olgunun 10'u (%27), 11 testis yerleşimli olgunun 3'ü (%27,2), 7 intrakranial yerleşimli olgunun 5'i (%71,4), 7 mediasten yerleşimli olgunun 1'i (%14,2), 7 retroperitoneal/batın içi yerleşimli olgunun 2'si (%28,5), 29 sakrokoksigeal yerleşimli olgunun 5'i (%17,2) KT aldı.

KT alan hastaların %38,5'i over yerleşimli, %19,2'si intrakranial yerleşimli, %19,2 sakrokoksigeal yerleşimli, %11,5'i testis yerleşimli, %7,7 retroperitoneal/batın içi yerleşimli, %3,8'i mediasten yerleşimli idi.

**Tablo 54:** Kemoterapi alan/almayan hastaların lokalizasyon dağılımları

	KT				
	(-)		(+)		
	n	%	n	%	
<b>Over</b>	27	36,9	10	38,5	
<b>Testis</b>	8	10,9	3	11,5	
<b>Ekstragonadal</b>	İntrakranial	2	2,7	5	19,2
	Mediasten	6	8,2	1	3,8
	Retroperitoneal/ batın içi	5	6,8	2	7,7
	Sakrokoksigeal/ presakral	24	32,8	5	19,2
<b>Diğer (boyun)</b>	1	1,3	0	0,0	

KT alan 26 olgunun 24'ü ilk tanı esnasında KT aldı, 2 hasta nüks sonrası 2. defa kemoterapi aldı, 2 hasta da nüks sonrası ilk defa kemoterapi aldı. İlk tanıda KT alan 24 hastanın 22'si BEP protokolü aldı, 1'i JEB protokolü aldı ve 1 intrakranial yerleşimli germinom olgusunda da karboplatin+etoposid protokolü uygulandı. Nüks sonrası ise 2 hastaya BEP, 1 hastaya ICE, 1 hastaya da ICE-paklitaksel+ ifosfamid+karboplatin kemoterapileri uygulandı.

**Tablo 55:** KT alan hastaların kür sayıları, KT şemaları, nüks sonrası KT şemaları

		n	%
<b>Kür sayısı</b>	2	1	3,8
	3	5	19,2
	4	6	23,1
	5	2	7,7
	6	6	23,1
	7	2	7,7
	8	4	15,4
	<b>KT şeması (ilk)</b>	BEP	22
Bleomisin+Etoposid+ Cisplatin/Karboplatin		1	4,1
Karboplatin+Etoposid		1	4,1
<b>KT şeması(nüks sonrası)</b>	BEP	2	50
	ICE, Paklitaksel+İfosfamid+Karboplatin	1	25
	ICE (cisplatin (C) etoposide (E) ifosfamid (İ))	1	25

Cerrahi eksizyon yapılan 90 hastanın 18'i (%20), cerrahi eksizyon yapılmayan 9 olgunun 8'i (%88,8) KT aldı. (Cerrahi eksizyon yapılmayıp KT almayan tek olgu intrakranial germinom olgusuydu ve tedaviye RT ile devam edildi.)

**Tablo 56:** Kemoterapi alan/ almayan hastaların cerrahi tedavileri

		KT			
		(-)		(+) )	
		n	%	n	%
<b>Cerrahi</b>	(-)	1	1,4	8	30,8
	(+)	72	98,6	18	69,2

### 4.8.3. Radyoterapi

99 GHT'li hastanın 7'si RT aldı, 92 hasta almadı.

**Tablo 57:** GHT'lerde radyoterapi alımı

		n	%
<b>RT</b>	(-)	92	92,9
	(+)	7	7,1

RT alan ve almayan hastaların histopatolojileri, yerleşim yerleri ve evreleri değerlendirildi; RT alan 7 hastanın hepsi intrakranial yerleşimli, 6'sı (%85,7) germinom, 1'i (%14,3) miks GHT idi. 6'sı evre 3 (%85,7), 1'i evre 1 (%14,3) idi.

**Tablo 58:** Radyoterapi alan/ almayan hastaların histopatolojik ve evre dağılımları

		RT				p
		(-)		(+) )		
		n	%	n	%	
<b>Histopatoloji</b>	Matür Kistik Teratom	55	59,8	0	0,0	<0,001
	İmmatür Teratom	10	10,9	0	0,0	
	Germinom	4	4,3	6	85,7	
	Yolk Sak Tm (endodermal sinus tm)	13	14,1	0	0,0	
	Gonadoblastom	2	2,2	0	0,0	
	Miks Germ Hc Tm	8	8,7	1	14,3	
<b>Evresi</b>	Evre 1	12	34,3	1	14,3	0,252
	Evre 2	6	17,1	0	0,0	
	Evre 3	15	42,9	6	85,7	
	Evre 4	2	5,7	0	0,0	



**Tablo 59:** Radyoterapi alan/ almayan hastaların lokalizasyon dağılımları

		RT			
		(-)		(+)	
		n	%	n	%
<b>Over</b>		36	39,1	0	0,0
<b>Testis</b>		12	13,0	0	0,0
<b>Ekstragonadal</b>	İntrakranial	0	0,0	7	100
	Mediasten	7	15,9	0	0,0
	Retroperitoneal/ batın içi	7	15,9	0	0,0
	Sakrokoksigeal/ presakral	29	65,9	0	0,0
<b>Diğer (boyun)</b>		1	2,3	0	0,0

RT alan 7 hastanın 1'ine total cerrahi eksizyon yapılabildi, 6'sına yapılamadı.

**Tablo 60:** Radyoterapi alan/ almayan hastaların cerrahi tedavileri

		RT			
		(-)		(+)	
		n	%	n	%
<b>Cerrahi</b>	(-)	3	3,3	6	85,7
	(+)	89	96,7	1	14,3

#### 4.9. Nüks

99 GHT'li hastanın 7'si nüks etti.

**Tablo 61:** GHT'li hastalarda nüks

		n	%
<b>Nüks</b>	(-)	92	92,9
	(+)	7	7,1

Nüks olan 7 vakanın 3'ü (%42,9) matür kistik teratom, 1'i (%14,3) immatür teratom, 1'i (%14,3) germinom, 1'i (%14,3) yolk sak tümörü, 1'i (%14,3) miks GHT idi.

**Tablo 62:** Nüks olan hastalarda histopatolojik dağılımı

		Nüks	
		n	%
<b>Histopatolojisi</b>	<b>Matür Kistik Teratom</b>	3	42,9
	<b>İmmatür Teratom</b>	1	14,3
	<b>Germinom</b>	1	14,3
	<b>Yolk Sak Tm (Endodermal Sinus Tm)</b>	1	14,3
	<b>Gonadoblastom</b>	0	0,0
	<b>Miks Germ Hc Tm</b>	1	14,3

Nüks olan 7 vakanın 1'i (%14,3) intrakranial, 2'si (%28,6) retroperitoneal/batın içi, 3'ü (%42,9) sakrokoksigeal, 1'i (%14,3) testis yerleşimli idi.

**Tablo 63:** Nüks olan hastalarda lokalizasyon dağılımı

		n	%
<b>Orjin Aldığı Yer</b>	<b>İntrakranial</b>	1	14,3
	<b>Retroperitoneal/ batın içi</b>	2	28,6
	<b>Sakrokoksigeal/ presakral</b>	3	42,9
	<b>Testis</b>	1	14,3

Nüks olan hastalar ortalama  $22,3\pm 18,5$  ay sonra nüks ettiler. Nüks olan 7 hastanın 1'i ilk başvuruda cerrahi sonrası KT, 1'i cerrahi sonrası KT+RT (intrakranial germinom olgusu) almıştı, 5'ine sadece cerrahi tedavi yapılmıştı. 7 olgunun 6'sına total eksizyon, 1'ine subtotal eksizyon (intrakranial germinom olgusu) yapılmıştı. 3 olgu nüks sonrası KT, 1 olgu hem KT hem RT aldı.

**Tablo 64:** Nüks süresi, nüksün kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi ile ilişkisi

		Ort.±SD	Min-Maks
<b>Nüks Süre (ay)</b>		22,3±18,5	1-48
		n	%
<b>KT (nüks öncesi)</b>		2	28,5
<b>RT (nüks öncesi)</b>		1	14,3
<b>KT (nüks sonrası)</b>		4	57,1
<b>RT (nüks sonrası)</b>		1	14,2
<b>Cerrahi</b>	Subtotal eksizyon veya biyopsi	1	14,3
	Total kitle eksizyonu	6	85,7

#### 4.10. Sağkalım

Hastaların genel sağkalım oranları ve son durumları incelendi; 5 yıllık genel sağkalım %98,9 idi. 99 hastanın 91'inin (%91,8) remisyonda izlendiği veya takibinin bittiği, 7'sinin (%7,1) hastalıklı takibe devam ettiği, 1 (%1) hastanın eksitus olduğu belirlendi. Eksitus olan hasta prenatal tanıli sakrokoksigeal yerleşimli matür kistik teratomlu olgu idi, operasyon sonrası sepsis, çoklu organ yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

**Tablo 65:** GHT'li hastalarda genel sağkalım

	N	Ort.±SD	Min-Maks
<b>İzlem Süre (yıl)</b>	99	8,58±5,08	0-20
		Sağkalım	
		%	
<b>1 yıllık</b>		%98,9	
<b>3 yıllık</b>		%98,9	
<b>5 yıllık</b>		%98,9	

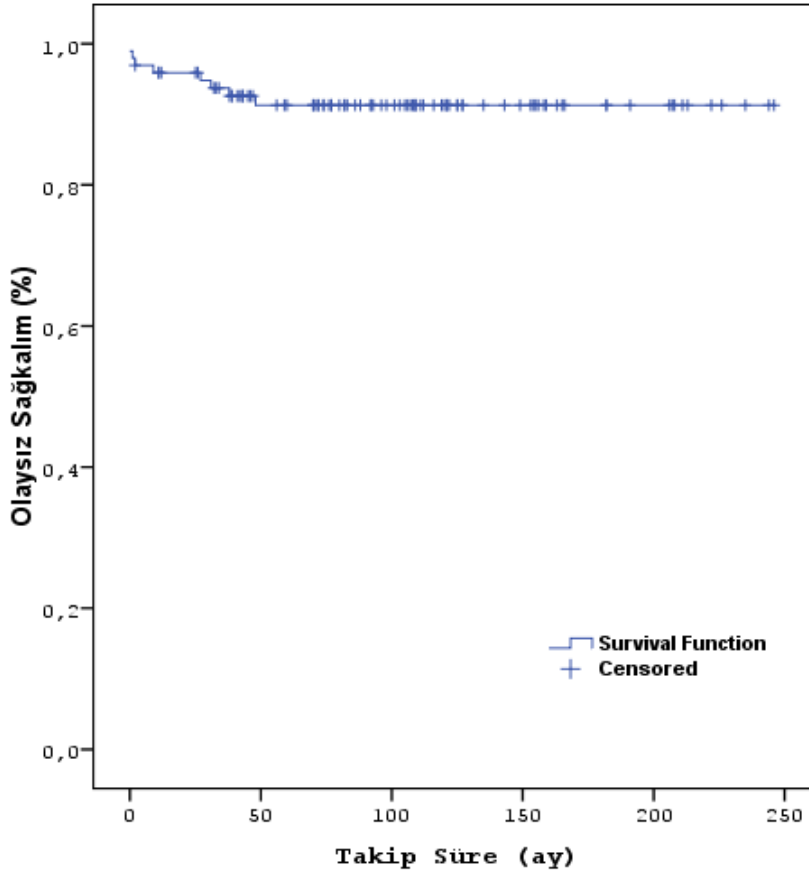
**Tablo 66:** GHT'li hastalarda son durum değerlendirmesi

		n	%
<b>Son Durum</b>	Hastalıklı Sağ	7	7,1
	Hastalısız Sağ	91	91,8
	Ex	1	1,0

Hastaların olaysız sağkalım oranları incelendi, olay olarak nüks ve eksitus alındı. 1 yıllık olaysız sağkalım %95,9; 3 yıllık olaysız sağkalım %93,7; 5 yıllık olaysız sağkalım %91,3 olarak belirlendi.

**Tablo 67:** GHT'li hastalarda olaysız sağkalım oranları

	Olaysız sağkalım
	%
1 yıllık	%95,9
3 yıllık	%93,7
5 yıllık	%91,3

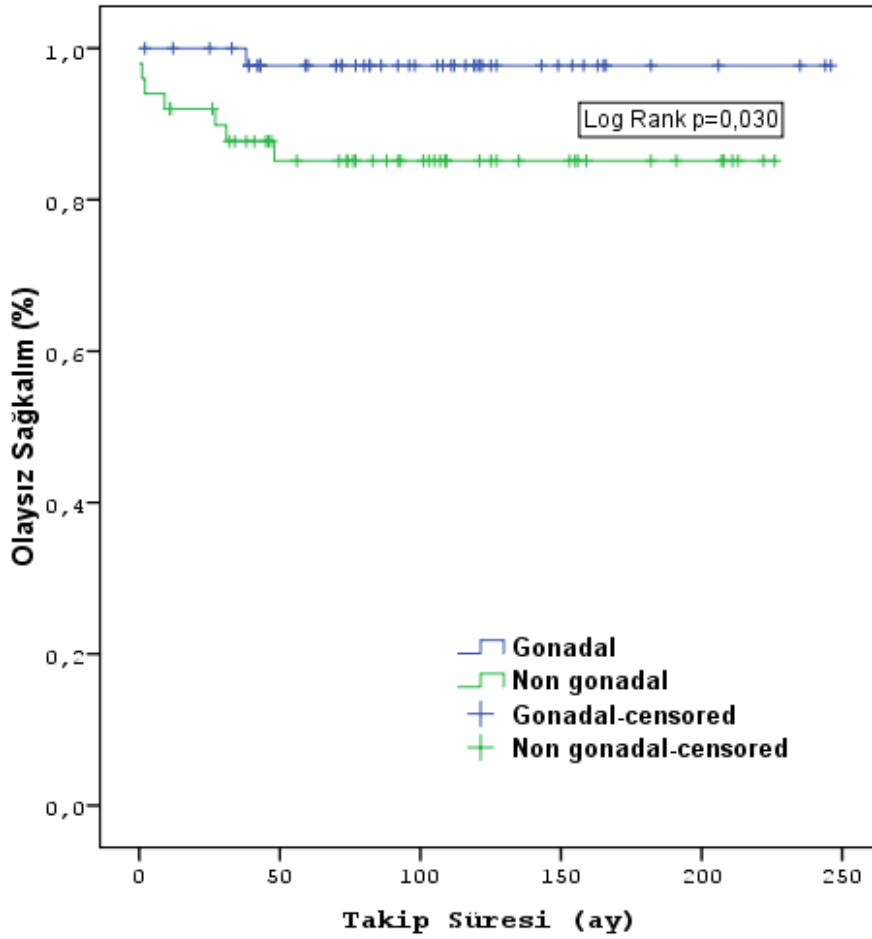


**Şekil 11:** GHT'li hastalarda olaysız sağkalım grafiği

Gonadal ve ekstragonadal GHT'lerde olaysız sağkalım oran farklılıkları değerlendirildi; gonadal germ hücre tümörlü hastaların olaysız sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu görüldü.

**Tablo 68:** GHT'li hastalarda gonadal, ekstragonadal olaysız sağkalım oranları

	Olaysız Sağkalım	
	Gonadal	Non-gonadal
1 yıllık	%100	%92,0
3 yıllık	%100	%87,8
5 yıllık	%97,7	%85,1

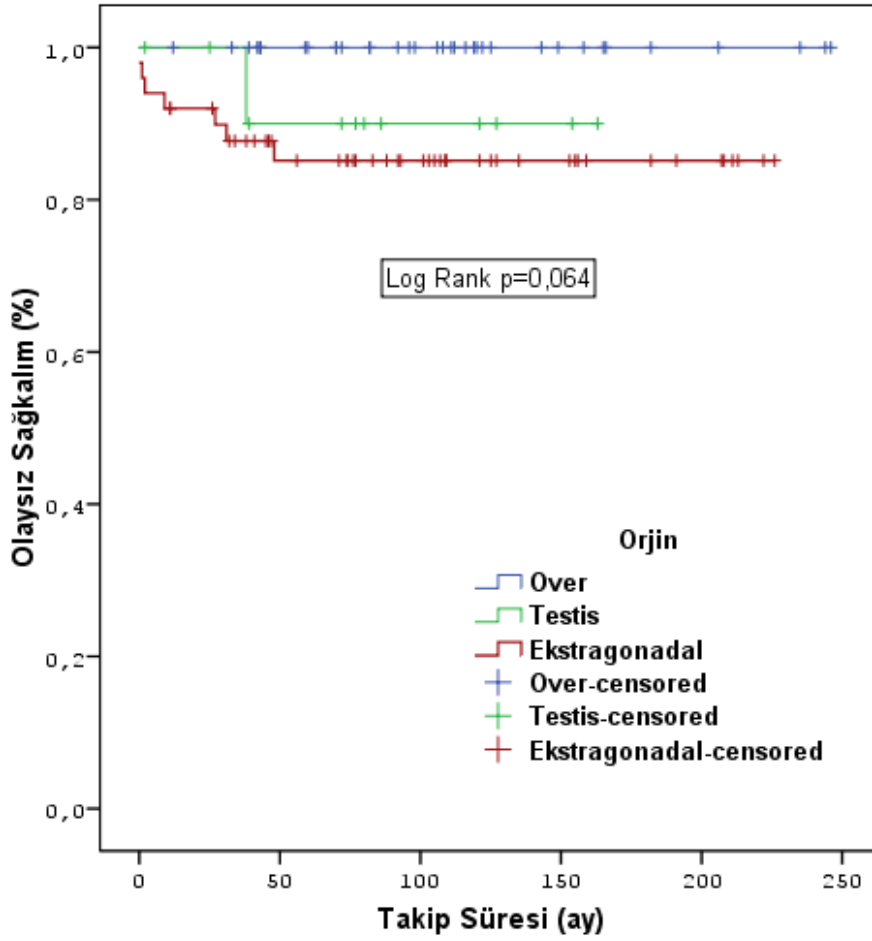


**Şekil 12:** GHT'li hastalarda gonadal, ekstragonadal olaysız sağkalım grafiği

Over GHT'li hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım oranını testis GHT'lerinden yüksek saptandı.

**Tablo 69:** Gonadal (over,testis)/ ekstragonadal GHT'lerde olaysız sağkalım oranları

	Olaysız Sağkalım		
	Over	Testis	Ekstragonadal
1 yıllık	%100	%100	%92,0
3 yıllık	%100	%100	%87,7
5 yıllık	%100	%90,0	%85,1

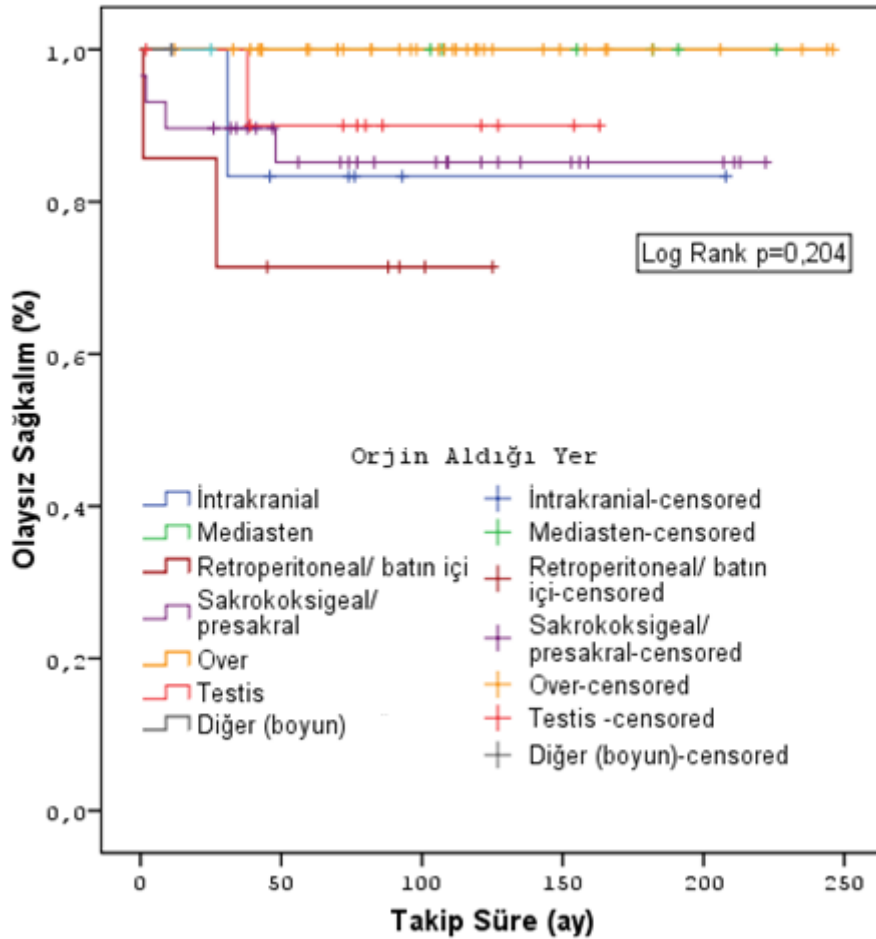


**Şekil 13:** Gonadal (over,testis)/ ekstragonadal GHT'lerde olaysız sağkalım grafiği

GHT'li hastaların anatomik lokalizasyonlarına göre olaysız sağ kalım oranları değerlendirildi; 5 yıllık olaysız sağ kalım oranı en yüksek over ve mediastinal yerleşimli tümörlerdi ve hiç nüks ya da eksitus görülmedi, sonrasında sırayla testis, sakrokoksigeal/presakral, intrakranial yerleşimli olup en düşük olaysız sağ kalım oranı retroperitoneal/batın içi GHT'lerde idi.

**Tablo 70:** GHT'li hastalarda anatomik lokalizasyona göre olaysız sağ kalım oranı

	Olaysız Sağkalım					
	İntrakranial	Mediasten	Retroperitoneal/ batın içi	Sakrokoksigeal / presakral	Over	Testis
1 yıllık	%100	%100	%85,7	%89,7	%100	%100
3 yıllık	%83,3	%100	%71,4	%89,7	%100	%100
5 yıllık	%83,3	%100	%71,4	%85,2	%100	%90

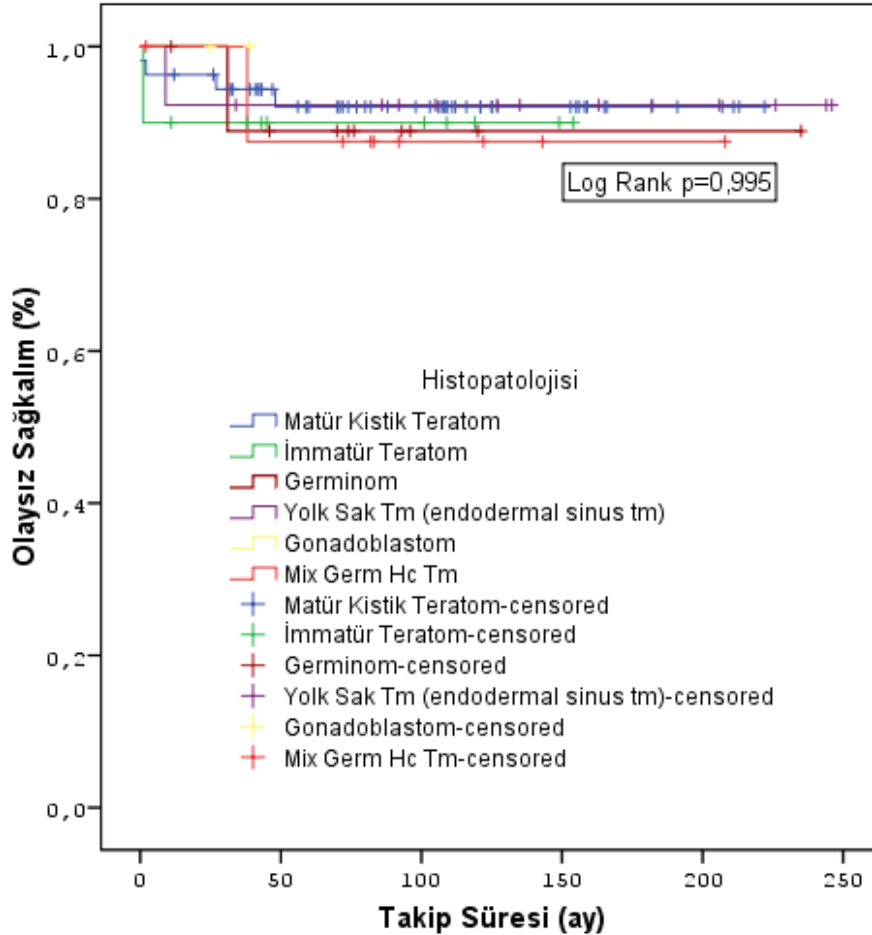


**Şekil 14:** GHT'li hastalarda anatomik lokalizasyona göre olaysız sağ kalım grafiği

GHT'li hastaların histopatolojilerine göre olaysız sağkalım oranları değerlendirildi; 5 yıllık olaysız sağkalım oranı en yüksek matür kistik teratomlar ve yolk sak tümörü idi, sonrasında sırayla immatür teratomlar, germinomlar olup en düşük olaysız sağkalım oranı miks GHT'lerde görüldü.

**Tablo 71:** GHT'li hastalarda histopatolojilerine göre olaysız sağkalım oranları

Olaysız Sağkalım					
	Matür Kistik Teratom	İmmatür Teratom	Germinom	Yolk Sak Tümör	Miks Germ Hc Tm
1 yıllık	%96,3	%90,0	% 100	%92,3	% 100
3 yıllık	%94,4	%90,0	% 88,9	%92,3	% 100
5 yıllık	%92,1	%90,0	% 88,9	%92,3	% 87,5



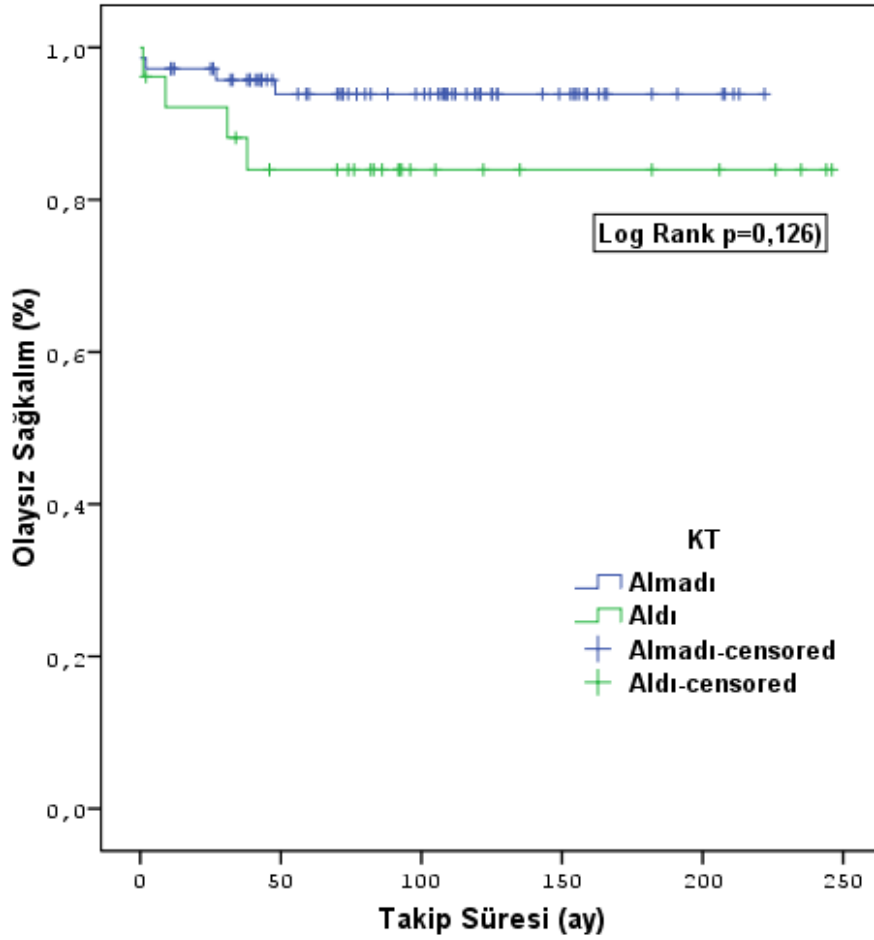
**Şekil 15:** GHT'li hastalarda histopatolojilerine göre olaysız sağkalım grafiği



Kemoterapi alan olguların 5 yıllık olaysız sağkalım oranı almayanlara göre daha düşüktü.

**Tablo 72:** GHT’li hastalarda kemoterapi alan/almayan olaysız sağkalım oranları

	Olaysız Sağkalım	
	KT	
	Almadı	Aldı
1 yıllık	%97,2	%92,1
3 yıllık	%95,7	%88,1
5 yıllık	%93,9	%83,9

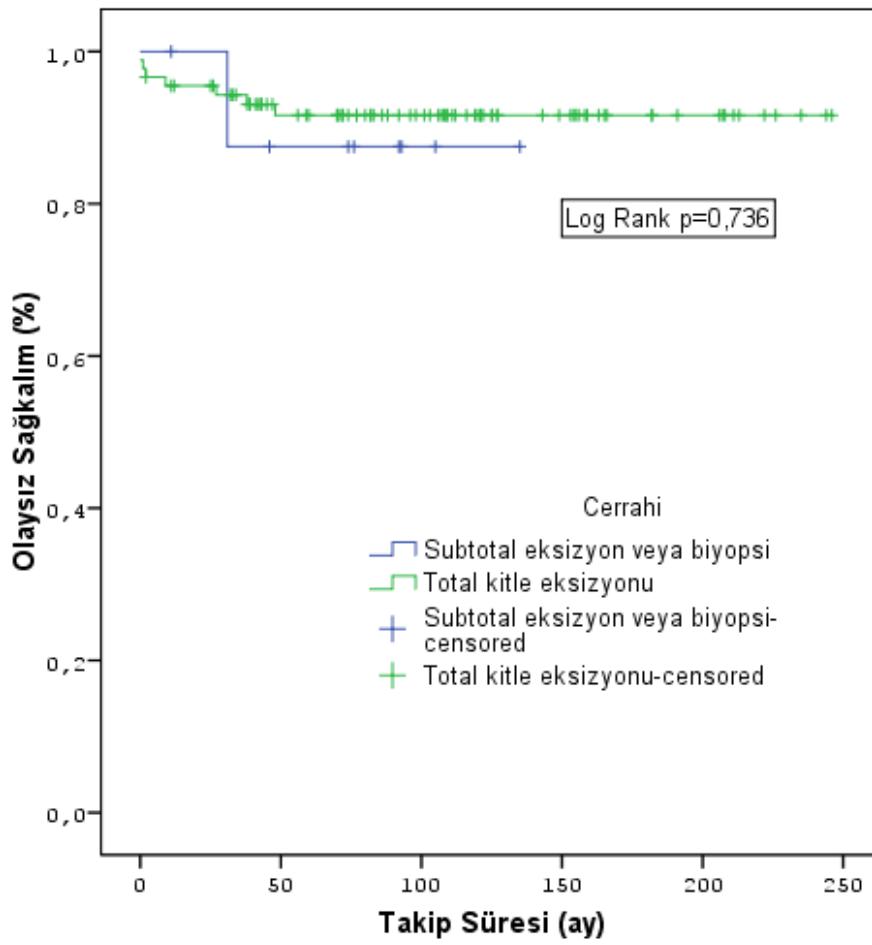


**Şekil 16:** GHT’li hastalarda kemoterapi alan/almayan olaysız sağkalım grafiği

Total kitle eksizyonu yapılan olguların 5 yıllık olaysız sağkalım oranı subtotal kitle eksizyonu veya biyopsi yapılan olgulara göre daha yüksekti.

**Tablo 73:** GHT'li hastalarda cerrahi tedaviye göre olaysız sağkalım oranları

Olaysız Sağkalım		
	Subtotal eksizyon veya biyopsi	Total kitle eksizyonu
1 yıllık	% 100	%95,5
3 yıllık	%87,5	%94,3
5 yıllık	%87,5	%91,6



**Şekil 17:** GHT'li hastalarda cerrahi tedaviye göre olaysız sağkalım grafiği

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri erişkinlere göre çok daha nadir görülmekte olup, tüm kanserlerin %0.5'i 15 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık insidansı ülkeden ülkeye değişmekle beraber ABD, Avrupa ve Türkiye için sırası ile milyonda 153,3; 130,9; 115,6'dır. Çocukluk çağı kanserleri uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflamasına (ICCC) göre 12 gruba ayrılmıştır; lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi tümörlerinin ilk 3 sırayı aldığı bu sınıflamada GHT'ler 10. Sırada yer almaktadır (58).

GHT'ler çocukluk çağı malign tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. Türkiyede 2002 yılı POG kayıtlarına göre Kutluk T'nin yaptığı araştırmada çocukluk çağı lenfoma ve solid tümörleri içerisinde GHT'lerin oranının %6.1 olduğu ve kız/erkek oranının neredeyse eşit olduğu belirlenmiştir.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan son 20 yıllık pediatrik GHT'lerin bu retrospektif çalışmasında 99 olgu belirledik. Bu olguların %67,7'si kız, %32,3'ü erkek olguları (K:E, 2.09:1). Olguların tanı anı yaş ortalaması  $5,9 \pm 5,7$  (0-17) yaş idi. Olguların %92,9'u 15 yaşın altındaydı (erkeklerin %87,5'i, kızların %95,5'i). 15 yaş altında kız cinsiyet hakimiyeti görülürken (K:E, 2.2:1) 15 yaş üstünde yakın olmakla beraber erkek hakimiyeti mevcuttu (K:E, 1:1.3) Her iki cinsiyette de 0-2 yaş arası olguların ilk pik insidans dönemi idi, erkeklerde 2. pik 13-15 yaş arası iken kızlarda 2. pik biraz daha erken olup 11-13 yaş arasında görüldü. Çalışmamız yaş ve cinsiyet dağılımı açısından incelenen bir çok çalışma ile benzerlik göstermekle beraber Pauniahoo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada erkek cinsiyet hakimiyeti çalışmamızla farklılık göstermektedir (59) (Bkz: Tablo-74).

Olguların yerleşim yerleri değerlendirildiğinde ilk üç sırada sırası ile over (%37,3), sakrokoksigeal (%29,3), testis (%11,1) GHT'leri bulunmaktaydı. Olguların %48,5'i gonadal, %51,5'i ekstragonadal yerleşimli idi. 0-5 yaş arası erkek ve kızlarda ekstragonadal GHT'leri hakimken 6-15 yaş arasında bu oran cinsiyete göre anlamlı farklılık gösterdi; erkeklerde ekstragonadal, kızlarda gonadal GHT'leri hakimdi. Çalışmamız yerleşim yerleri açısından Brodeur ve ark. (60), Evers ve ark. (61),

Malogolowkin ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Bkz: Tablo-74).

Kız olguların %55,2'si over yerleşimli idi ve bunların büyük çoğunluğu 6-15 yaş arasında gözlendi (%75,6). Çoğunlukla izole sağ over yerleşimliydi (%48,6). Over GHT'lerinin büyük çoğunluğu (%56,7) matür kistik teratom idi, sonrasında disgerminom, yolk sak tümörü ve miks GHT eşit oranda (%10,8) görüldü. 11-12 yaş arasında pik yaptı. Yaş grupları arasında histopatolojik dağılımda istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Erkek olguların %34,3'ü testis yerleşimli idi ve bunların büyük çoğunluğu 0-5 yaş arasında gözlendi (%63,6). Çoğunlukla izole sağ testis yerleşimliydi (%54,5), bilateral yerleşimli testis GHT'e rastlanmadı. Testis GHT'lerinin ilk üç sırasında matür kistik teratom, yolk sak tümörü, miks GHT eşit oranlarda bulunmaktaydı (%27,2). 1 yaşında pik yaptığı görüldü. Her ne kadar yaş grupları arasında histopatolojik dağılımda istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da; miks GHT'leri 15 yaş altında hiç görülmezken 15 yaş üstü 3 olgunun hepsinin miks GHT olması dikkat çekti.

Over tümörlerinin testis tümörlerine göre daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu durumun cinsiyetler arası germ hücre işleyişindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir; erkeklerde gonadlarda doğum öncesi ve sonrasında mitotik aktivite devam ederken, kızlarda doğumdan puberteye kadar mayotik duraksama olmaktadır; ayrıca hormonal ve genetik farklılıklar da bu duruma sebep olabilir (61). Çalışmamız gonadal GHT'lerinin yaş dağılımı, yerleşim yeri ve histopatolojisi açısından Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir (63). Bununla beraber bizim çalışmamızda ooferektomi ve orşiektomi oranının daha fazla olduğu gözlemlendi fakat sağkalım karşılaştırması yapılamadığı için kitle eksizyonu ile beraber gonadektominin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi açısından bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Bkz: Tablo-75).

Olguların %51,5'i ekstragonadal yerleşimliydi ve bunların büyük çoğunluğu 0-5 yaş arasında gözlemlendi (%78,4). Yerleşim yeri olarak sakrokoksigeal bölge ilk sıradaydı (%56,9), sonrasında intrakranial, mediasten ve retroperitoneal/batın içi yerleşimliler eşit oranda (%13,7) gözlemlendi. Ekstragonadal yerleşimli tümörlerin yenidoğan döneminde pik yaptığı görüldü, farklı olarak intrakranial yerleşimli GHT'lerin pik yaşı

diğerlerinden yüksekti (8-11 yaş). İntrakranial ve mediasten yerleşimli tümörlerde erkek cinsiyet hakimiyeti görülürken, sakrokoksigeal yerleşimli tümörlerde kız cinsiyet hakimiyeti gözlemlendi. İntrakranial yerleşimli olguların %85,7'si germinom, mediasten yerleşimli olguların %85,7'si matür kistik teratom, sakrokoksigeal yerleşimli olguların %75,9'u matür kistik teratom idi. 5 yaş altı ekstraponadal GHT'lerde kız cinsiyet hakimiyeti mevcutken, 5 yaş üstü ekstraponadal GHT'lerde erkek cinsiyet hakimiyeti görüldü. Hem erkek hem de kızlarda 5 yaş altında sakrokoksigeal bölge ilk sırada iken 6-15 yaş arasında ekstraponadal GHT'lerden intrakranial yerleşimli GHT'leri ilk sırada gözlemlendi. İntrakranial yerleşimli olguların büyük çoğunluğu pineal bölgede idi (%85,7). Yerleşim yeri, en sık histopatolojik tip, yaş aralığı, cinsiyet dağılımı açısından intrakranial yerleşimli GHT'li olgularımız diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (64-67) (Bkz: Tablo-76). Aynı şekilde mediastinal GHT'lerimiz de histopatolojik tip açısından yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte olup De Pasquale ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışmada da erkek cinsiyet hakimken diğer çalışmalarda kız cinsiyet hakimiyeti görüldü (69,70) (Bkz: Tablo-77).

**Tablo 74:** Çocukluk çağı GHT'leri; genel klinik özellikler

	Hasta sayısı ve yaş aralığı	Cinsiyet dağılımı		Pik yaşı		En sık histopatolojik tip	En sık yerleşim yeri	Genel sağkalım (5 yıllık)
		K	E	1.pik	2.pik			
<b>Brodeur ve ark. (Amerika) (1962-1979) (Malign GHT)</b>	57 (0-18 yaş)	%61	%39	-	-	1. Yolk Sak Tm (%33) 2. İmmatür Teratom (%20) 3. Embriyonal Karsinom (%18)	1.Over (%37) 2.Sakrokoksigeal (%22) 3.Testis (%18)	- <2 yaş: %28 - > 2 yaş: %48
<b>Evers ve ark. (Danimarka) (1984-2013)</b>	403 (0-18 yaş)	%71	%29	0-2 yaş	7-9 yaş	1. Matür Kistik Teratom (%69) 2. Yolk Sak Tm (%12) 3. İmmatür Teratom (%10)	1.Over (%46) 2.Sakrokoksigeal (%16) 3.Testis (%15)	%97
<b>Pauniahio ve ark. (Finlandiya) (1969-2008) (Malign GHT)</b>	334 (0-19 yaş)	%37	%63	-	-	1. Malign Teratom/ Teratokarsinom (%39) 2. Germinom (%23)	-Gonadal: Testis (%48), over (%18) -Ekstragonadal: İntrakranial, Sakrokoksigeal	-1969-1987: %64 - 1988-2006: %91
<b>Poynter ve ark. (Amerika) (1975-2006)</b>	2110 (0-19 yaş)	%54	%46	<1 yaş	15-19 yaş	-İnfant ve küçük çocuk: Teratom, Yolk Sak tm -10 yaş üstü E: Teratom, Embriyonal karsinom, Miks germ hc tm -10 yaş üstü K: Teratom, Germinom	-4 yaş altı E: Gonadal= Ekstragonadal -4 yaş altı K: Hemen hepsi ekstragonadal -10 yaş üstü E: İlk sırada testis -10 yaş üstü K: İlk sırada over	%94
<b>Schneider ve ark. (Almanya) (1981-2000)</b>	1442 (0-18 yaş)	%56	%44	0-2 yaş	K: 7 yaş E: 10 yaş	1. Teratom (%37) 2. Yolk Sak Tm (%27) 3. Germinom (%18)	1. Over (%29) 2. MSS (%21) 3.Sakrokoksigeal (%19)	-
<b>Kaatsch ve ark. (Almanya) (1987-2011)</b>	1366 (0-14 yaş)	%55	%45	0-1 yaş	10-14 yaş	1. Yolk Sak Tm (%32) 2. Teratom (%28) 3.Germinom (%20)	-4 yaş altı: Pelvis, testis -4-14 yaş: MSS, over	%92 (gonadal: %96-98; en yüksek) (İntrakranial: %85; en düşük)
<b>Malogolowkin ve ark. (Amerika) (1941-1986)</b>	188 (0-18 yaş)	%69	%31	-	-	1. Benign Teratom (%56) 2. Malign Teratom (%26) 3. Germinom (%20)	1. Over (%39) 2.Sakrokoksigeal (%36) 3.Testis (%7)	%81 (Benign teratomlar: %96, Malign GHT: %46)
<b>BİZİM ÇALIŞMAMIZ (1997-2017)</b>	99 (0-18 yaş)	%68	%32	0-2 yaş	K:11-13 yaş E:13-15 yaş	1. Matür Kistik Teratom (%56) 2. Yolk Sak Tm (%13) 3. İmmatür Teratom (%10), Germinom (%10)	1. Over (%37) 2.Sakrokoksigeal (%29) 3.Testis (%11)	%99

\*K: Kız; E: Erkek; MSS: Merkezi sinir sistemi. \* Sayılar üst veya alt değere yuvarlanmıştır.

**Tablo 75:** Çocukluk çağı gonadal GHT'leri; genel klinik özellikler

		Hasta sayısı ve yaş aralığı	Olguların en sık olduğu yaş aralığı	En sık histopatolojik tip	Yerleşim yeri	En sık başvuru şikayeti	Uygulanan cerrahi yöntem	Genel sağkalım (5 yıllık)
<b>Lin ve ark. (Çin) (2005-2015)</b>	Over	74 (<14 yaş)	>5 yaş (%86)	1. Matür Kistik Teratom (%86) 2. İmmatür Teratom (%7) 3. Disgerminom (%3), Yolk Sak Tm (%3)	%55 sağ %45 sol	1. Abdominal ağrı (%47) 2. Abdominal distansiyon (%27) 3. Rutin FM (%15)	- %85 Kitle eksizyonu - %15 Ooferektomi	-
	Testis	53 (<14 yaş)	<5 yaş (%81)	1. Matür Kistik Teratom (%58) 2. Yolk Sak Tm (%36) 3. İmmatür Teratom (%4)	%53 sağ %47 sol	1. Testiste ele gelen kitle (%96) 2. Testiste ağrı (%4) (acil, torsiyon)	- %59 Kitle eksizyonu - %41 Radikal Orşiektomi	-
<b>Kutluk ve ark. (Türkiye) (1972-1998)</b>	Testis	52 (<18 yaş)	<3,5 yaş (%83)	1. Yolk Sak Tm (%63) 2. Embriyonal Karsinom (%29) 3. Teratokarsinom (%6)	-	1. Testiste ele gelen kitle (%100) 2. Testiste kitle + abdominal kitle (%11) 3. Supraklavikular LAP (%2)	- %73 Radikal orşiektomi - %15 Radikal orşiektomi + RLND - %8 skrotal orşiektomi - %4 skrotal orşiektomi + RLND	%71
<b>Terenzi ani ve ark. (İtalya) (2004-2015)</b>	Over	77 (<18 yaş)	-	1. Disgerminom (%34) 2. Non-disgerminom (%49) 3. İmmatür Teratom (%17)	-	-	-	%98,5
<b>BİZİM ÇALIŞMAMIZ (1997-2017)</b>	Over	37 (<18 yaş)	6-15 yaş (%76)	1. Matür Kistik Teratom (%57) 2. Disgerminom (%11), Yolk Sak Tm (%11), Miks Germ Hc Tm (%11)	%49 sağ %38 sol %13 bilateral	1. Ağrı (%70) 2. Üriner problemler (%11) 3. Kitle (%5), Adet düzensiz (%5)	- %51 Ooferektomi - %49 Kitle eksizyonu	%100
	Testis	11 (<18 yaş)	<5 yaş (%64)	1. Matür Kistik Teratom (%27), Yolk Sak Tm (%27), Miks Germ Hc Tm (%27)	%55 sağ %45 sol	1. Kitle/şişlik (%91) 2. Ağrı (%9)	- %73 Orşiektomi - 27 Kitle eksizyonu	%100

\*FM: Fizik muayene; RLND: Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu \* Sayılar üst veya alt değere yuvarlanmıştır.

**Tablo 76:** Çocukluk çağı intrakranial/ kraniospinal GHT'leri; genel klinik özellikler

	Hasta sayısı	Cinsiyet dağılımı		Ortalama/ ortalanca yaş	En sık histopatolojik tip	En sık yerleşim yeri	En sık başvuru şikayeti	Genel sağkalım (5 yıllık)
		K	E					
<b>Akyüz ve ark. (Türkiye) (1974-1995)</b>	8	%50	%50	8 yaş	1. Germinom (%37,5) 2. Malign Teratom (%37,5) 3. Miks Germ Hc Tm (%25)	1. Suprasellar (%37,5) 2. Dördüncü ventrikül (%25) 3. Pineal bölge (%12,5), hipotalamik (%12,5), serebellar parankim (%12,5)	Diabetes insipitus ve kusma	%62,5
<b>Plantaz ve ark. (Fransa) (1975-1987)</b>	35	%34	%66	12 yaş	1. Germinom (%40) 2. Non-germinom (%17) 3. Belirlenememiş (%43)	1. Suprasellar (43) 2. Pineal bölge (%43) 3. Suprasellar + pineal bölge (%14)	-	Germinom %88 Non-germinom %50
<b>Voirin ve ark. (Fransa) (1986-2006)</b>	13	%30	%70	13 yaş	1. Germinom (%77) 2. Miks Germ Hc Tm (%23)	1. Pineal bölge + hipotalamus (%38) 2. Pineal bölge (%31) 3. Hipotalamus (%15)	Diabetes insipitus ve KİBAS	%100
<b>Crawford ve ark. (Amerika) (1990-2006)</b>	30	%30	%70	11 yaş	1. Germinom (%73) 2. Teratom (%13) 3. Miks Germ Hc Tm (%10)	1. Pineal bölge (%43) 2. Suprasellar (%23) 3. Pineal bölge + talamus (%13)	Baş ağrısı, görme bozuklukları, endokrin bozukluklar	%93
<b>BİZİM ÇALIŞMAMIZ (1997-2017)</b>	7	%29	%71	11 yaş	1. Germinom (%86) 2. Miks Germ Hc Tm (%14)	1. Pineal bölge (%86) 2. Bazal ganglion (%14)	Baş ağrısı/ görme bozuklukları (%71)	%100

\*K: Kız; E: Erkek, KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu \* Sayılar üst veya alt değere yuvarlanmıştır.



**Tablo 77:** Çocukluk çağı mediastinal GHT'leri; genel klinik özellikler

	Hasta sayısı	Cinsiyet dağılımı		Ortalama/ ortalanca yaş	En sık histopatolojik tip	En sık yerleşim yeri	En sık başvuru şikayeti	Genel sağkalım (5 yıllık)
		K	E					
<b>Yalçın ve ark. (Türkiye) (1973-2011)</b>	24	%58	%42	4,5 yaş	1. Matür Kistik Teratom (%54) 2. Yolk Sak Tm (%17) 3. İmmatür Teratom (%17)	Anterior mediasten (%92)	1. Nefes darlığı, öksürük 2. Göğüs ağrısı, ateş	%75
<b>De Pasquale ve ark. (İtalya) (2005-2013)</b>	20	%35	%65	-Teratom; 3 yaş 5 ay -Malign GHT; 7 yaş 9 ay	1. Matür Kistik Teratom (%35) 2. Yolk Sak Tm (%35) 3. İmmatür Teratom (%15)	-	1. Nefes darlığı 2. Tekrarlayan pnömoni	-Teratomlar; %100 -Malign GHT; %90
<b>Sneider ve ark. (Almanya) (1983-1999)</b>	47	%55	%45	2,5 yaş	1. Matür Kistik Teratom (%34) 2. Yolk Sak Tm (%28) 3. Miks Germ Hücre Tm (%19)	-	1. Nefes darlığı, öksürük 2. Göğüs ağrısı 3. Süperior vena cava sendromu	-Teratomlar; %100 -Malign GHT; %88
<b>BİZİM ÇALIŞMAMIZ (1997-2017)</b>	7	%29	%71	Ortalama yaş:6 yaş Ortanca yaş:1 yaş	1. Matür Kistik Teratom (%86) 2. Yolk Sak Tm (%14)	-	1. Nefes darlığı, öksürük 2. İnsidental	%100

\*K: Kız; E: Erkek \* Sayılar üst veya alt değere yuvarlanmıştır.

Çalışmamızda olguların %55,6'sı matür kistik teratom, %13,1'i yolk sak tümörü, %10,1'i immatür teratom, %10,1'i germinom, %9,1'i miks GHT ve %2'si gonadoblastom idi. Çalışmamız histopatolojik olarak diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında Evers ve arkadaşları (61) ile Schneider ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Brodeur ve arkadaşlarının malign GHT'ler üzerine yaptığı çalışmada %18 oranında embriyonal karsinom görülürken, bizim çalışmamızda saf embriyonal karsinom ve koriokarsinom olgusuna rastlanmadı; bu histopatolojik tipler miks GHT'nin komponenti olarak görüldü (Bkz: Tablo-74).

Çocukluk çağında seminomlar nadir görülmektedir. Çalışmamızda 10 germinom olgusunun 6'sı intrakranial yerleşimli germinom, 4'ü over yerleşimli disgerminom idi, seminom olgusuna rastlanmadı. Histopatolojik tiplerin tanı yaşı dağılımında teratomlar ve malign GHT'ler arasında anlamlı fark vardı; teratomlar daha erken yaşlarda görülürken, malign GHT'lerin yaş ortalaması daha yüksekti. Bu durum De Pasquale ve arkadaşlarının (68) mediastinal GHT'ler üzerine yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir (Bkz: Tablo-77).

Histopatolojik tiplerin anatomik dağılımları değerlendirildiğinde matür kistik teratom ve yolk sak tümörlerinin özellikle sakrokoksigeal bölge ve gonadlarda, miks GHT'lerin büyük oranda gonadlarda görüldüğü izlendi. Erkek çocuklarda testis tümörlerinin %27'si yolk sak tümörü iken kız çocuklarda over tümörlerinin %10'u yolk sak tümörü idi. Bu oran Lin ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmada testiste %36, overde %3 idi, çalışmamızda bu farkın daha az olduğu gözlemlendi. Ancak sakrokoksigeal yerleşimli yolk sak tümörleri için cinsiyet dağılımında anlamlı fark vardı. Erkek çocuklarda sakrokoksigeal yerleşimli yolk sak tümörü izlenmezken, kız çocuklarda yolk sak tümürlü 8 olgunun 4'ü (%50) sakrokoksigeal yerleşimli idi.

Over GHT'lerinin %70,2'si ağrı şikayeti ile başvurdu, testis GHT'lerinin %90,9'u skrotal kitle/şişlik şikayeti ile başvurdu. Gonadal GHT'lerin başvuru şikayetleri literatür ile uyumlu bulundu (63,72) (Bkz: Tablo-75). İntrakranial GHT'lerin %71,4'ü baş ağrısı ve görme problemleri ile başvurdu, bu durum Crawford ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışma ile paralellik göstermektedir (Bkz: Tablo-76). Mediastinal GHT'lerin %85,7'si öksürük ve solunum sıkıntısı ile başvurdu, bunun da diğer literatür çalışmaları ile benzerlik gösterdiği görüldü (68-70) (Bkz: Tablo-77). Sakrokoksigeal tümörlerde prenatal tanı hakimdi; bu durum yenidoğan döneminde sakrokoksigeal tümörlerin fazlalığı ile açıklanabilir. Sadece 1 batın içi yerleşimli matür kistik teratom olgumuz uzamış sarılık ile başvurdu.

Çalışmamızda tümör belirteç düzeyleri belirlenebilen hastaların %24,1'inde AFP yüksekliği, %9,6'sında  $\beta$ -HCG yüksekliği bulundu. Evers ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada %13'ünde AFP yüksekliği, %3'ünde  $\beta$ -HCG yüksekliği mevcuttu. Çalışmamızdaki testis GHT'lerinde AFP yüksekliği %44,4,  $\beta$ -HCG yüksekliği %27,3 idi; Kutluk ve arkadaşlarının (72) testis GHT'ler üzerine yaptığı çalışmada AFP yüksekliği %88,  $\beta$ -HCG yüksekliği %48 idi. Çalışmamızda tüm gonadal GHT'leri

birlikte değerlendirildiğinde AFP yüksekliği %22,9, β-HCG yüksekliği %10,4 iken Lin ve arkadaşlarının gonadal GHT'ler üzerine yaptığı çalışmada AFP yüksekliğinin %22, β-HCG yüksekliğinin %3 olduğu görüldü. Testis GHT'lerindeki tümör belirteç yüksekliklerinin over ve ekstragonadal GHT'lere göre daha fazla oranda olduğu gözlemlendi. Tümör belirteçlerinde AFP yüksekliği özellikle yolk sak tümörü ve embriyonal karsinomun göstergesidir (73). β-HCG yüksekliği ise koriokarsinom ve germinomlarda izlenmektedir (74,75). Testis GHT'lerindeki AFP yükseklik oranının fazla oluşu testiste yolk sak tümör oranının fazlalığı ile açıklanabilir. Çalışmamızın histopatolojilerine göre tanı anı tümör belirteç yükseklik değerlendirilmesinde de yolk sak tümörlerinde AFP, miks GHT'lerde β-HCG yüksekliği anlamlıydı. Miks GHT'lerdeki β-HCG yüksekliği içerdikleri koriokarsinom veya germinom komponentleri ile açıklanabilir.

Olgularımızın %29'u evre-1, %12'si evre-2, %53'ü evre-3, %6'sı evre-4 idi. Teratomatöz olgular evrelemeye dahil edilmedi. Evre-3 olgular büyük oranda over ve intrakranial yerleşimli olup %45'i germinom, %33'ü yolk sak tümörü ve %22'si miks GHT idi, Evre-4 olan iki olgunun ikisi de sakrokoksigeal yerleşimli yolk sak tümörü idi. Gonadal GHT'leri değerlendirildiğinde over tümörlerinin %31'i evre-1, %23'ü evre-2, %46'sı evre-3 idi. Testis tümörlerinin %72'si evre-1, %14'ü evre-2, %14'ü evre-3 idi. Gonadal GHT'lerde evre-4 olguya rastlanmadı. Pauniahoo ve arkadaşlarının (59) yaptığı tüm malign GHT'lerini içeren çalışmada evre-1 olgular çoğunlukta iken bizim çalışmamızda evre-3 olguların çoğunluğu dikkat çekti; ancak testis tümörlerinin evre-1 olgularının fazla olması çalışmamızla benzer yanıydı. Aynı şekilde Kutluk ve arkadaşlarının (72) testis GHT'leri üzerine yaptığı çalışmada da evre-1 olguların çoğunlukta olması ve Terenziani ve arkadaşlarının (76) over GHT'leri üzerine yaptığı çalışmada evre-3 olguların çoğunlukta olması çalışmamızla benzerlik göstermektedir (Bkz: Tablo-78).

**Tablo 78:** Çocukluk çağı GHT'leri; serilerde evre dağılımı

		<b>Evreleme</b>
<b>Pauniahho ve ark. (Finlandiya) (1969-2008)</b>	Tüm Malign GHT	%57 Evre-1 %27 Evre-3,4
	Testis (Malign)	%52 Evre-1 %44 Evre 3-4
<b>Lin ve ark. (Çin) (2005-2015)</b>	Over	%92 Evre-1 %6 Evre-2 %2 Evre-3
	Testis	%89 Evre-1 %11 Evre-2
<b>Kutluk ve ark. (Türkiye) (1972-1998)</b>	Testis (Malign)	%60 Evre-1 %15 Evre-2 %15 Evre-3 %10 Evre-4
<b>Terenziani ve ark. (İtalya) (2004-2015)</b>	Over( Malign)	%35 Evre-1 %17 Evre 2 %42 Evre-3 %6 Evre-4
<b>BİZİM ÇALIŞMAMIZ (1997-2017)</b>	Tüm Malign GHT	%29 Evre-1 %12 Evre 2 %53 Evre-3 %6 Evre-4
	Over (Malign)	%31 Evre-1 %23 Evre-2 %46 Evre-3
	Testis (Malign)	%71 Evre-1 %14 Evre-2 %14 Evre-3

\* Sayılar üst veya alt değere yuvarlanmıştır.

GHT'ler en sık hematogen ve lenfojen yol ile yayılırlar ve en sık uzak organ metastazı akciğer, karaciğer ve kemiğe olmaktadır. Çalışmamızda 99 olgunun sadece 2'sinde uzak organ metastazı görüldü, iki olgu da sakrokoksigeal yerleşimli yolk sak tümörü idi ve ikisi de akciğere metastaz yaptı.

GHT'li olguların tedavisinde ilk yaklaşım cerrahi eksizyondur. Çalışmamızdaki olguların hepsine cerrahi girişim uygulandı; bunların %90,9' u (malign olguların %73,6'sı) total eksizyon, %9,1'i (malign olguların %26,4'ü) parsiyal eksizyon veya sadece biyopsi idi. Malogolowkin ve arkadaşlarının (62) çocukluk çağı GHT'ler üzerine yaptığı çalışmada %89 total eksizyon, %11 subtotal eksizyon veya sadece biyopsi

yapılmıştı. Suita ve arkadaşlarının (80) çocukluk çağı malign GHT'ler üzerine yaptıkları çalışmada da %76 total eksizyon, %24 subtotal eksizyon veya sadece biyopsi yapılmış olup, oranlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Matür kistik teratomlar için total cerrahi eksizyon tek başına yeterli tedavi olarak görülmektedir (27,77). Çalışmamızdaki teratomatöz olgularımızın hepsi total eksize edilebilmiştir. Total eksize edilemeyen 9 olgunun 6'sı intrakranial yerleşimli germinom (intrakranial yerleşimli tümörlerin %85,7'si), 2'si sakrokoksigeal yerleşimli yolk sak tümörü (1'i evre-4) (sakrokoksigeal yerleşimli tümörlerin %6,8'i, sakrokoksigeal yolk sak tümörlerinin %50'si) ve 1'i retroperitoneal yerleşimli yolk sak tümörü (retroperitoneal yerleşimli tümörlerin %14,2'si, retroperitoneal yerleşimli tek yolk sak tümörü) idi. Curto ve arkadaşlarının (78) teratomatöz GHT'ler üzerine yaptığı çalışmada 127 matür kistik teratom olgusunun %92,1'ine, 56 immatür teratom olgusunun %80,3'üne total cerrahi eksizyon yapılabildiği bildirilmiştir. Niramis ve arkadaşlarının (79) sakrokoksigeal GHT'ler üzerine yaptığı çalışmada ise 41 sakrokoksigeal matür kistik teratom olgusunun hepsi tam eksize edilebilirken, 6 sakrokoksigeal yolk sak tümörlü olgunun 5'ine sadece biyopsi, 1'ine de parsiyel eksizyon yapılabilmıştır. Sonuç olarak intrakranial tümörler yerleşim yeri açısından cerrahi güçlük yaratırken; yolk sak tümörlerinin de total cerrahi eksizyonunun diğer histopatolojik tiplere göre daha düşük oranda olduğu düşünülebilir.

GHT'lerin tedavisine cerrahi eksizyondan sonra kemoterapi ve/veya radyoterapi ile devam edilmektedir. Olgularımızın %26,3'ü (malign olguların %76'sı) KT aldı, %73,7'si almadı. KT almayan hastaların %75,3'ü matür kistik teratom iken KT alan hastaların %42,3'ü yolk sak tümörü, %30,8'i germinom olgusuydu. Teratomatöz olgulardan tek bir immatür teratom olgusu takipte AFP yüksekliği olduğu için KT aldı. 10 germinom olgusunun 8'i KT aldı, KT almayan iki olgudan biri intrakranial yerleşimli germinom olup tedaviye radyoterapi ile devam edildi, diğer olgu ise evre-1 disgerminom olgusuydu. 11 yolk sak tümörlü olgunun 9'u KT aldı, KT almayan her iki olgu da evre-1 testis yerleşimli yolk sak tümörü idi. 9 miks GHT'nin 6'sı KT aldı, diğer 3 hastanın 2'si evre-1 testis yerleşimli idi, 1'i intrakranial yerleşimli olup tam rezeksiyon sonrası RT ile tedaviye devam edildi. KT almayan olguların hiç birinde nüks görülmedi, sağ ve hastaliksız takibe devam edilmektedir. Evre-1 over ve testis GHT'lerinde sadece cerrahi eksizyon ile bile kür oranı oldukça yüksektir (10), çalışmamızda da bu olgularda sadece cerrahi eksizyon ile tam kür sağlanmıştır.

Olgularımızın %7,1'i (malign olguların %20'si) RT aldı, %92,9'u almadı. RT alan hastaların hepsi intrakranial yerleşimli olgulardı. Malogolowkin ve arkadaşlarının çocukluk çağı GHT'ler üzerine yaptıkları çalışmada olguların %16'sı KT (malign olguların %57'si), %3'ü RT (malign olguların %11'i) almıştı (62). Suita ve arkadaşlarının çocukluk çağı malign GHT'ler üzerine yaptıkları çalışmada da olguların %75'i KT, %18'i RT almıştı (80). Oranlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Olgularımızın %7,1'i (malign olguların %11,7'si) nüks etti, nükslü olguların histopatolojik ve yerleşim yerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Nüks olan 7 olgunun 3'ü matür kistik teratom (2 sakrokoksigeal, 1 retroperitoneal), 1'i retroperitoneal immatür teratom, 1'i testis miks GHT, 1'i sakrokoksigeal yolk sak tümörü, 1'i intrakranial germinom olgusuydu. Nüks sonrası matür kistik teratom dışındaki 4 olgu da KT aldı. KT alan 26 olgunun 24'ü ilk tanı esnasında, 2 hasta nüks sonrası 2. defa, 2 hasta nüks sonrası ilk defa kemoterapi aldı. İlk tanıda KT alan 24 hastanın 22'si standart doz BEP protokolü aldı, 1 hastada sisplatin toksisitesi olduğu için karboplatine geçildi, 1 intrakranial yerleşimli germinom olgusunda da karboplatin+etoposid protokolü uygulandı. Nüks sonrası KT alan 4 olgunun biri birincil karboplatin+etoposid tedavisi alan intrakranial yerleşimli germinom olgusu idi ve nükste standart doz BEP protokolü verildi. Nüks sonrası diğer BEP alan olgumuz ilk tanıda dış merkezde matür kistik teratom olarak değerlendirilmişti ancak nüks sonucu yolk sak tümörü olması üzerine KT aldı. Nüks sonrası ICE kemoterapisi alan olgumuz nüks immatür teratom olgusu idi ve ilk tanıda KT almamıştı. ICE-paklitaksel+ifosfamid+karboplatin alan nüks olgumuz miks germ hücreli testis tümörü idi ve nüks tedavisinde ICE ile remisyon sağlanamadığı için paklitaksel+ifosfamid+karboplatin kemoterapisi verildi. Nüks olan 7 olgunun 5'inde tam kür sağlanırken; intrakranial germinom ve testis miks GHT'li olgumuz hastalıklı takip ve tedavilere devam etmektedir. Malogolowkin ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada 188 olgunun %15'i (malign olguların %41'i) nüks etti ve nüks olan olguların %89'u eksitus oldu. Malogolowkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile çalışmamız arasındaki bu büyük fark 1980'lerden sonra platin içeren kemoterapi rejimlerinin kullanıma başlaması ve gelişmesi ile açıklanabilir.

99 olgudan oluşan çalışmamızda 1 hasta eksitus oldu, 91 hastada kür sağlandı, 7 hasta hastalıklı takibe devam etmektedir. Çalışmamızın 5 yıllık genel sağkalım oranı

%98,9 idi. Sakrokoksigeal matür kistik teratom tanılı yenidoğan olgumuz operasyon sonrası sepsis ve çoklu organ yetersizliği nedeniyle kaybedildi. 1 yıllık olaysız sağkalım %95,9; 3 yıllık olaysız sağkalım %93,7; 5 yıllık olaysız sağkalım %91,3 olarak bulundu, olay olarak nüks ve eksitus değerlendirildi. Gonadal GHT'lerinin olaysız sağkalım oranı ekstragonadal tümörlere göre daha yüksekti, 5 yıllık olaysız sağkalım oranı en yüksek over ve mediastinal yerleşimli tümörlerdi ve hiç nüks ya da eksitus görülmedi. En düşük olaysız sağkalım oranı retroperitoneal/batın içi ve sonrasında intrakranial GHT'lerde görüldü. Histopatolojik incelemede ise 5 yıllık olaysız sağkalım oranı en yüksek matür kistik teratomlar ve ilginç olarak yolk sak tümörü idi, en düşük olaysız sağkalım oranı miks GHT'lerde görüldü. Total kitle eksizyonu yapılan olguların subtotal kitle eksizyonuna göre olaysız sağkalım oranlarının daha fazla olduğu görüldü, kemoterapi almayan olguların da alan olgulara göre 5 yıllık olaysız sağkalım oranının daha yüksek olduğu görüldü; bunun sebebinin total kitle eksizyonu yapılan ve kemoterapi almayan olguların büyük oranda matür kistik teratom olduğu, subtotal kitle eksizyonu yapılan ve/veya kemoterapi alan olguların ise genelde malign karakterde olduğundan kaynaklandığı düşünüldü.

Brodeur ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışma ile Malogolowkin ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranlarının düşük oluşu platin bazlı kemoterapi ajanlarının kullanımından önce olmasından kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde Pauniahoo ve arkadaşlarının (59) 1980'li yıllar öncesi ve sonrası genel sağkalım oran farklılıkları da bu durumla özdeşleşmektedir. Evers ve arkadaşları (61) ile Pointer ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranları çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bununla beraber çalışmamızın aynı zaman aralıklarında yapılan diğer çalışmalara göre en yüksek 5 yıllık genel sağkalım oranına sahip oluşu vaka sayımızın daha az oluşu ile açıklanabilir. (Bkz: Tablo-74)

Pauniahoo ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranının en düşük olduğu histopatolojik tip miks GHT iken; çalışmamızda da genel sağkalım oranında histopatolojik farklılık görülmesi de olaysız sağkalım oranı en düşük olan histopatolojik tip miks GHT idi.

Terenziani ve arkadaşlarının (76) over GHT'leri üzerine yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranı %98,5; olaysız sağkalım oranının %84,5 olduğu saptanmış olup genel sağkalım oranları yakın olsa da olaysız sağkalım oranları çalışmamızla

farklılık göstermektedir. Çalışmamızdaki over GHT'lerinin 5 yıllık genel ve olaysız sağkalım oranı %100 idi. Kutluk ve arkadaşlarının (72) testis malign GHT'leri üzerine yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranı %71 olup çalışmamıza göre daha düşük oranda saptanmıştır. Çalışmamızdaki testis GHT'lerinin 5 yıllık genel sağkalımı %100 iken, olaysız sağkalımı %90 idi. Gonadal GHT'lerin sağkalım analizlerinde çalışmamızın diğer çalışmalara göre başarı oranının daha yüksek oluşu vaka sayımızın daha az oluşu ile açıklanabileceği gibi, Kutluk ve arkadaşlarının (72) çalışmalarının bir döneminin platin bazlı kemoterapi rejimleri öncesi dönemi kapsadığı da unutulmamalıdır. Bu konuda da daha net sonuçlara varabilmek için daha geniş çaplı ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mediastinal GHT'lerimizde 5 yıllık genel ve olaysız sağkalım oranı %100 idi. Diğer çalışmalarda teratomatöz mediastinal GHT'lerde genel sağkalım %100 iken, malign mediastinal GHT'lerde oranlar düşmektedir (Bkz: Tablo-77). Mediastinal GHT'lerimizdeki bu yüksek başarı oranı; mediastinal yerleşimli olgularımızın %86'sının matür kistik teratom oluşu ve vaka sayımızın daha az oluşu ile açıklanabilir.

İntrakranial GHT'lerimizde 5 yıllık genel sağkalım oranı %100 iken, olaysız sağkalım oranı %83,3 idi. Voirin ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmada 5 yıllık genel ve olaysız sağkalım %100 idi. Akyüz ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada genel sağkalım oranı %62,5 iken, olaysız sağkalım oranı %37,5 idi. Karşılaştırılan literatürler vaka sayısı olarak çalışmamıza yakın olmakla beraber Akyüz ve arkadaşlarının çalışmasının bir kısmının platin bazlı kemoterapi rejimleri öncesi dönemi kapsadığı unutulmamalıdır. Crawford ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranı %93 olup çalışmamıza göre daha düşük oluşu da vaka sayısının daha fazla oluşu ile açıklanabilir (Bkz: Tablo-76).

Retroperitoneal GHT'lerimizde 5 yıllık genel sağkalım oranı %100 iken, olaysız sağkalım oranı %71,4 idi. Lack ve arkadaşlarının (83) yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranı %45, olaysız sağkalım oranı %27 idi. Ancak Lack ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da platin bazlı kemoterapilerin kullanımından önce yapılmıştı. Retroperitoneal GHT'ler ile ilgili literatürde çok kısıtlı çalışma bulunmaktadır ve çocukluk çağı GHT'lerini daha iyi analiz edebilmek için çok daha fazla geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

- Değerlendirilen 99 olgunun 32'si (%32,3) erkek, 67'si (%67,7) kız idi
- Olguların tanı anı yaş ortalaması  $5,9 \pm 5,7$  yaş (yaş dağılımı: 0-17 yaş) idi.
- Olguların %53,5'i 0-5 yaş arasında görüldü. 0-5 yaş arası olguların %62,3'ü kız, %37,7'si erkekti. 6-15 yaş arasında olguların %79,5'i kız, %20,5'i erkekti. 15 yaş üstü olguların %42,9'u kız, %57,1'i erkekti. 0-15 yaş arası kız cinsiyet hakimiyeti görülürken 15 yaş üstü erkek cinsiyet oranı daha yüksek bulundu.
- Her iki cinsiyette de ilk pik yaşı 0-2 yaş iken ikinci pik yaşları kızlarda erkeklere göre daha erken görüldü. (K: 11-13 yaş, E: 13-15 yaş)
- 37 olgunun over, 29 olgunun sakrokoksigeal/presakral, 11 olgunun testis, 7 olgunun intrakranial, 7 olgunun mediasten, 7 olgunun retroperitoneal/batın içi, 1 olgunun boyun yerleşimli olduğu gözlemlendi.
- Olguların %48,5'i gonadal, %51,5'i ekstragonadal yerleşimli idi.
- 0-5 yaş arası ekstragonadal GHT oranı yüksek iken 6-15 yaş arası hastalarda gonadal-ekstragonadal tümör oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Erkeklerde ekstragonadal tümör oranı, kızlarda gonadal tümör oranı yüksekti.
- 67 kız olgunun 37'si (%55,2) over yerleşimli idi. Over GHT'lerin; %56,7'si matür kistik teratom idi, %75,6'sı 6-15 yaş arasında gözlemlendi, pik yaşı 11-12 yaş idi.
- 32 erkek olgunun 11'i (%34,3) testis yerleşimli idi. Testis GHT'lerin; %27,2'si matür kistik teratom, %27,2'si yolk sak tümörü, %27,2'si miks GHT idi, %63,6'sı 0-5 yaş arasında gözlemlendi, pik yaşı 1 yaş idi.
- Ekstragonadal GHT'lerin; %56,9'u sakrokoksigeal/ presakral yerleşimli idi, intrakranial, mediastinal, retroperitoneal/ batın içi yerleşimli olgular eşit oranda bulundu (%13,7), %78,4'ü 0-5 yaş arasında gözlemlendi, pik yaşı yenidoğan dönemi idi.

- Ekstragonadal GHT'lerde 0-5 yaş arası kız cinsiyet oranı yüksek iken 5 yaş üstünde erkek cinsiyet oranı yüksek saptandı.
- İntrakranial GHT'lerin pik yaşının diğer ekstragonadal GHT'lere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.
- 0-5 yaş arası sakrokoksigeal/ presakral, 6-15 yaş arası over, 15 yaş üstü over ve testis yerleşimli GHT oranları yüksek saptandı.
- Olguların 55'i matür kistik teratom, 13'ü yolk sak tm, 10'u immatür teratom, 10'u germinom, 9'u miks germ hücreli tümör, 2'si gonadoblastom idi.
- Teratomatöz olguların tanı yaşı ortalaması malign GHT'lere göre anlamlı düşük saptandı.
- Over GHT'lerin en sık başvuru şikayeti ağrı idi (%70,2).
- Testis GHT'lerin en sık başvuru şikayeti skrotal kitle/şişlik idi (%90,9).
- Yolk sak tümörlü olgularda AFP, miks GHT'li olgularda  $\beta$ -HCG düzeyleri anlamlı yüksek saptandı.
- Malign GHT'li olguların 10'u evre-1, 4'ü evre-2, 18'i evre-3, 2'si evre-4 idi. Evre-4 olan iki olgu da yolk sak tümörlü olgulardı ve iki olguda da akciğer metastazı görüldü.
- 99 olgunun 90'ına total kitle eksizyonu yapılırken 9'una parsiyel kitle eksizyonu veya sadece biyopsi yapılabildi. Total kitle eksizyonu yapılamayan 9 olgunun 6'sı (%66,6) intrakranial yerleşimli idi.
- Olguların %26,3'ü KT aldı (malign olguların %73,5'i). KT almayan malign olgular evre-1 gonadal GHT'li olgulardı ve hepsinde kür sağlandı.
- Olguların %7,1'i RT aldı ve hepsi intrakranial yerleşimli malign GHT'li olgulardı.
- 99 olgunun 7'si nüks etti. Nüks olan 7 olgunun 3'ü matür kistik teratom, 1'i immatür teratom, 1'i germinom, 1'i yolk sak tümörü, 1'i miks GHT idi.
- Nüks olan olguların 1'i intrakranial, 2'si retroperitoneal/batın içi, 3'ü sakrokoksigeal, 1'i testis yerleşimli idi.

- 99 olgunun 1'i eksitus oldu, 91'inde remisyona sağlandı, 7'si hastalıklı takibe devam etmektedir.
- 5 yıllık genel sağkalım oranı %98,9; olaysız sağkalım oranı %91,3 saptandı.
- Gonadal GHT'li olguların olaysız sağkalım oranlarının ekstraponadal GHT'li olgulara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.
- 5 yıllık olaysız sağkalım oranı over ve mediastinal GHT'lerde en yüksek iken retroperitoneal/ batın içi yerleşimli GHT'lerde en düşük saptandı.
- 5 yıllık olaysız sağkalım oranı en yüksek matür kistik teratomlar ve yolk sak tümörü iken, en düşük miks GHT'lerde olduğu gözlemlendi.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 1997-2017 yılları arası çocukluk çağı GHT'lerinin araştırıldığı bu çalışmada sağkalım oranlarımız oldukça başarılıdır. Bu başarı fakültemizin Klinik Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nın, Çocuk Cerrahi ve Beyin Cerrahi Ana Bilim Dal'ları ile ortaklaşa multidisipliner yaklaşımları ile sağlanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yarış N. Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri. Klinik Gelişim Dergisi, İstanbul Tabipler Odası Yayınları, 2007; cilt:20/no:2:132-137
2. Mann JR. Germ cell tumors. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. Pediatric Oncology, 3rd ed. Oxford University Press Inc, 2004: 433-447
3. Karadeniz C. Çocukluk çağının germ hücreli tümörleri. Pediatrik Onkoloji, Editör Özkan A, Nobel Kitapevi, 2009: 885-901
4. Norris HJ, Zikrin HJ, Benson WL: Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathological study of 58 cases. Cancer 1976;37:2359-2372
5. Yalçın ř. Teratomlar ve diğer germ hücreli tümörler. Çocuk Cerrahisi Dergisi 2016, 30 (Ek sayı 5): 478-489
6. Rutgers JL, Scully RE: Pathology of the testes in intersex syndromes. Semin Diagn Pathol 1987;4: 275-291
7. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. Br J Cancer 1995;71:416-20
8. Johnson DE, Woodhead DM, Pohl DR, et al. Cryptorchidism and testicular tumorigenesis. Surgery 1969; 63:919-922
9. Perlman EJ, Cushing B, Hawkins E, Griffin CA. Cytogenetic analysis of childhood endodermal sinus tumors: A Pediatric Oncology Group Study. Pediatr Pathol 1994;14:495-708
10. Lanzkowsky P. Germ Cell Tumors. Pediatric Hematology and Oncology, Fifth edition 2011; Chapter 27: 776-795
11. Bartlett NL, Freiha FS, Torto FM. Serum markers in germ cell neoplasms. Hematol Oncol clin North Am 1991;5:1945
12. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. Obstet Gynecol 1988; 72:511-515
13. Suda K, Mizuguchi K, Hebisawa A, Wakabayashi T, Saito S. Pancreatic tissue in teratoma. Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 835-7
14. Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ cell tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006, 1116-1138
15. Kallis P, Treasure T, Holmes S, et al. Exocrine pancreatic function in mediastinal teratoma: an aid to preoperative diagnosis? Ann Thorac Surg 1992; 54:741-743
16. Hawkins E, Perlman EJ. Germ cell tumors in childhood, morphology and biology. In: Parham DM editors. Pediatric neoplasia: morphology and biology. New York: Raven Press, 1996:297-320
17. Ulbright T, Roth L. Recent developments in the pathology of germ cell tumors. Semin Diagn Pathol 1987; 4: 304-319
18. Nakashima N, Fukatsu T, Nagasaka T, et al. The frequency and histology of hepatic tissue in germ cell tumors. Am J Surg Pathol 1987; 11:682-692

19. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer* 1970;25:1340-56
20. Harms D, Janig U, Gobel U. Gliomatosis peritonei in childhood and adolescence: clinicopathological study of 13 cases including immunohistochemical findings. *Pathol Res Pract* 1989;184:422-430
21. Jordan R, Gauderer M. Cervical teratomas: an analysis, literature review and proposed classification. *J Pediatr Surg* 1988;23:583-591
22. Manivel J, Reinberg Y, Niehans G, et al. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. *Cancer* 1989; 64:715-720
23. Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395-405
24. Lovvorn HN, Tucci LA, Stafford PW. Ovarian masses in the pediatric patient. *Aorn J* 1998;67:568-76
25. Cronen PW, Nagaraj HS. Ovarian tumors in children. *South Med J* 1988;81:464-8
26. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:144-158
27. Cushing B, Giller R, Ablin A, Cohen L, Cullen J, Hawkins E, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: A report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:353-8
28. Marina N, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-2143
29. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: Carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol*, 2000; 18(22):3809-3818
30. Weissbach L, Altwein JE, Stiens R. Germinal testicular tumors in childhood: report of observations and literature review. *Eur Urol* 1984;10:73-85
31. Coppes MJ, Rackley R, Kay R. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 329-340
32. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and Testicular Cancer: Separating Fact From Fiction. *J Urol* 2009;181:452-6
33. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, et al. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987; 138: 1214
34. Roshan V, Sethi, Rose Marino, Andrzej Niemierko, et al. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *The Journal Of Pediatrics* 2013; Vol.163, No.5: 1448-1453
35. Brandes A, Pasetto LM, Morfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2000;26:233-42
36. Packer RJ, Cohen BH, Coney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000;5:312-20
37. Huh SJ, Shin KH, Kim IH. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 1996;38:19-23
38. Kumabe T, Kusaka Y, Jokura H et al. Recurrences of intracranial germinoma initially treated with chemotherapy only. *No Shinkei Geka* 2002; 30: 935-942
39. Kipper JD, Sandman TF. Primary malignant mediastinal germ cell tumors: a study of 11 cases and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:835-41

40. Lakhoo K, Boyle M, Drake DP. Mediastinal teratomas: review of 15 pediatric cases. *J Pediatr Surg* 1993;28:1161-4
41. Aguirre D, Nieto K, Lazos M, et al. Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol* 2006; 37: 477-80
42. Volkl TM, Langer T, Aigner T, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A*. 2006; 140: 471-81
43. Govender D, Pillay SV. Mediastinal immature teratoma with yolk sac tumor and myelomonocytic leukemia associated with Klinefelter's syndrome. *Int J Surg Pathol* 2002;10:157-62
44. DeMent SH, Eggleston SC, Spivac J. Association between mediastinal germ cell tumors and hematologic malignancies: report of two cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;9:23-30
45. Wright CD, Kesler KA, Nichols CR, Mahomed Y, Einhorn LH, Miller ME, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. Results of a multimodality approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:210-7
46. Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution *Cancer*. 2003;97:367-76
47. Frazier AL, Ametruda JF. Germ Cell Tumors. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux S, Ginsburg D, Nathan DG, editors. *Oncology of Infancy and Childhood*. 2009;911-63
48. Hawkins EP, Finegold MJ, Hawkins HK, Krischer JP, Starling KA, Weinberg A. Nongerminomatous malignant germ cell tumors in children: a review of 89 cases from the Pediatric Oncology Group, 1971–1984. *Cancer* 1986;58:2527-84
49. Gross RW, Clatworthy HW Jr, Meeker IA Jr. Sacrococcygeal teratoma in infants and children; a report of 40 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 92: 341-354
50. Bilik R, Shandling B, Pope M, et al. Malignant benign neonatal sacrococcygeal teratoma. *J pediatr Surg* 1993; 28:1158-1160
51. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW, Azizkhan RG. Long term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 1998; 33:171-6
52. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, et al. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002; 13 (1): 121-4
53. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Colombani P, Cushing B, Hawkins E, et al. Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2003;38:315-8
54. Lack EE, Travis WD, Welch KJ. Retroperitoneal germ cell tumors in childhood. A clinical and pathological study of 11 cases. *Cancer* 1985;56:602-8
55. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Phillips M, et al. UKCCSG's germ cell tumour (GCT) studies: improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumours—carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective and less toxic than previous regimens. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:217-27
56. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, et al. Randomized Comparison of Combination Chemotherapy With Etoposide, Bleomycin, and Either High-Dose or Standard-Dose Cisplatin in Children and Adolescents With High-Risk Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004;22:2691-700

57. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D, et al. Germ cell tumors in childhood and adolescence. *Annals of Oncology* 2000;11:263-71
58. Kutluk M.T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped Blood Cancer* 2004;43:452-61
59. Pauniahho S, Salonen J, Helminen M, et al. Germ cell tumors in children and adolescents in Finland: trends over 1969–2008. *Cancer Causes Control* 2014; 25:1337–1341
60. Brodeur G, Howarth C, Pratt C, et al. Malignant Germ Cell Tumors in 57 Children and Adolescents. *Cancer* 1981; 48(8): 1890-1898
61. Evers M, Rechnitzer C, Graem N, et al. Epidemiological study of paediatric germ cell tumours revealed the incidence and distribution that was expected, but a low mortality rate. *Acta Paediatrica* 2017; 106(5): 779-785
62. Malogolowkin M.H, Mahour G.H, Krailo M, et al. Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45-year experience. *Pediatric Pathology* 1990; 10(1-2):231-241
63. Lin X, Wu D, Zheng N, et al. Gonadal germ cell tumors in children. *Medicine* 2017; 96(26), e7386
64. Akyüz C, Köseoğlu V, Bertan V, et al. Primary intracranial germ cell tumors in children: a report of eight cases and review of the literature. *Turkish Journal of Pediatrics* 1999; 41(2):161-72
65. Plantaz D, Kalifa C, Flamant F, et al. Primary germinal tumors of the nervous system in children and adolescents. A retrospective study of 35 cases from 1975 to 1987. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49(2): 87-92
66. Voirin J, Klein O, Chastagner P, et al. Germ-cell tumors of the central nervous system in childhood: retrospective study of 13 patients. *Neurochirurgie* 2008; 54(2): 55-62
67. Crawford JR, Santi MR, Vezina G, et al. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007; 68(20):1668-73
68. De Pasquale M.D, Crocoli A, Conte M, et al. Mediastinal Germ Cell Tumors in Pediatric Patients: A Report From the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:808–812
69. Yalçın B, Demir H.A, Tanyel F.C, et al. Mediastinal germ cell tumors in childhood. *Pediatric Hematology and Oncology* 2012; 29:633–642
70. Schneider D.T, Calaminus G, Reinhard H. et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the german cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 832-839
71. Schneider D.T, Calaminus G, Koch S, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the german germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:169–175
72. Kutluk M.T, Güler E, Büyükpamukçu N, et al. Testicular germ cell tumors in childhood: treatment results of 52 patients. *Pediatric Hematology and Oncology* 2004; 21: 49–56
73. Bartlett NL, Freiha FS, Torto FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:1245-60
74. Morinaga S, Ojima M, Sasano N. Human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in testicular germ cell tumors: an immunohistochemical study in comparison with tissue concentrations. *Cancer* 1983;52:1281-9

75. Nakahuma K, Tashiro S, Uemura K, Takayama K. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in embryonal carcinoma of the ovary. An 8 year survival case. *Cancer* 1983;52:1470-2
76. Terenziani M, Bisogno G, Boldrini R, et al. Malignant ovarian germ cell tumors in pediatric patients: The AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) Study. *Pediatric Blood Cancer* 2017; 64(11): e26568
77. LoCurto M, Lumina F, Alaggio R, Cecchetto G, Almasio P, Indolfi P. Malignant germ cell tumors in childhood: Results of the first Italian cooperative study "TCG91". *Med Pediatr Oncol* 2003;41:417-25
78. Curto M, Angelo P, Cecchetto G, Klersy C, Dall'Igna AF, Siracusa F. Mature and immature teratomas: result of the first paediatric Italian study. *Pediatr Surg Int* 2007;23:315-22
79. Niramis R, Anuntkosol M, Buranakitjaroen V, et al. Long-term outcomes of sacrococcygeal germ cell tumors in infancy and childhood. *Surgery Research and Practice* 2015; 1-8
80. Suita S, Shono K, Tajiri T, Takamatsu T, Mizote H, Nagasaki A, et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment, and outcome. A report from the study group for pediatric solid malignant tumors in the Kyushu Area, Japan. *J Pediatr Surg* 2002;37:1703-6
81. Poynter J.N, Amatruda J.F, Ross J.A. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer* 2010; 116(20): 4882-4891
82. Kaatsch P, Häfner C, Calaminus G, et al. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: Incidence rates, time trends, and survival. *Pediatrics* 2015; 135(1):e136-43
83. Lack EE, Travis WD, Welch KJ. Retroperitoneal germ cell tumors in childhood. A clinical and pathologic study of 11 cases. *Cancer* 1985; 56(3):602-8